

Sonderbände zur Strahlentherapie

Herausgegeben von HANS MEYER, Marburg/L., und JOSEF BECKER, Heidelberg

Band 39

PORTIO-KARZINOM

Frühdiagnose · Morphologie · Genese

Medizinische
Habilitationsschrift
Erlangen

Von Priv. Doz. Dr. Kurt Michalzik
Oberarzt an der Univ. Frauenklinik Erlangen

Mit 269 Abbildungen



1959

URBAN & SCHWARZENBERG · MÜNCHEN UND BERLIN

1956 №195



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546223_0079

Portio-Karzinom

FRÜHDIAGNOSE · MORPHOLOGIE · GENESE

Von Priv. Doz. Dr. Kurt Michalzik
Oberarzt an der Univ.-Frauenklinik Erlangen

Mit 269 Abbildungen



Verlag von Urban & Schwarzenberg

München und Berlin 1959

Sonderbände zur Strahlentherapie

Herausgegeben von Prof. Dr. Hans Meyer / Marburg und Prof. Dr. Josef Becker / Heidelberg

Band 39

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages das Buch oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen. © Urban & Schwarzenberg, München-Berlin. Printed in Germany. Satz und Druck: Akademische Buchdruckerei F. Straub, München.

Vorwort

Zur Frühdiagnose des Portiokarzinoms sind Kolposkopie und Zytodiagnostik unerlässlich. In dieser Veröffentlichung werden meine Erfahrungen bei Anwendung dieser beiden Suchmethoden bei 5000 Patientinnen dargelegt. Das Untersuchungsverfahren wurde rationalisiert und ausführlich geschildert; durch Kennzeichnung und Ordnung der erhobenen Befunde wird Übersicht über zahlreiche Fälle ermöglicht.

Die Morphologie des Portiokarzinoms im frühen Stadium und des atypischen Epithels wird durch zahlreiche Mikrophotographien dargestellt; damit steht ein verhältnismäßig großes Material zu vergleichenden Betrachtungen zur Verfügung.

Durch die zusätzlich durchgeführte Untersuchung auf vaginale Mikroorganismen und Entzündung ergibt sich, daß histologische, kolposkopische und zytologische Atypien häufig entzündungsbedingt sind; außerdem sind Aufschlüsse über die Genese und damit ein Hinweis auf die Prophylaxe des Portiokarzinoms zu erhalten.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. R. DYROFF, danke ich ergebenst für die stetige Förderung meiner Untersuchungen und seine überaus wertvollen Anregungen. Fräulein Dr. E. WANDERER, Universitäts-Nervenklinik Erlangen, danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung meines Materials. Für die sorgfältige Anfertigung der histologischen Präparate und photographischen Abzüge danke ich den med.-techn. Assistentinnen, Frau H. WEICKSEL, Fräulein E. FISCHER, Fräulein L. BUCHMANN und Fräulein K. HOHLWEG. Mein besonderer Dank gilt dem Verlag URBAN & SCHWARZENBERG, vor allem Herrn Dr. med. h. c. HEINZ URBAN, welcher durch sein Entgegenkommen die Veröffentlichung ermöglicht hat.

Erlangen, Frühjahr 1959

K. Michalzik.

Inhaltsübersicht

Einleitung	1
I. Kapitel Darstellung der angewandten Untersuchungsmethoden	4
1. Kolposkopische Untersuchung und Entnahme des Untersuchungsmaterials	4
2. Darstellung von vaginalen Mikroorganismen und Entzündungen (Färbung nach GIEMSA)	5
3. Kennzeichnung von vaginalen Mikroorganismen und Entzündungen	6
4. Färbung nach PAPANICOLAOU (gering modifiziert)	10
5. Die atypischen Elemente des Zellabstrichs nach PAPANICOLAOU, ihre Kennzeichnung und Bewertung hinsichtlich des Karzinomverdachts	11
6. Klassifizierung der durch Funktion bedingten Zellbilder	17
7. Der Befund des gynäkologischen Abstrichs	21
8. Klassifizierung der epithelialen Veränderungen der Portio an Hand histologischer Schnitte	22
II. Kapitel Kolposkopisch atypische Befunde, unverdächtige Zellabstriche	25
1. Leukoplakie	25
a) Histologische Befunde bei Leukoplakie	25
b) Rückbildung von Leukoplakie	28
c) Vaginale Mikroorganismen und Entzündungen bei Leukoplakie	29
α) <i>Trichomonas vaginalis</i> bei Leukoplakie	29
β) <i>Vaginitis</i> bei Leukoplakie	34
γ) <i>Hefepilze (Candida)</i> bei Leukoplakie	35
d) Zellabstriche nach PAPANICOLAOU bei Leukoplakie	35
α) <i>Keratinschollen</i>	35
β) <i>Hormonaktivität und Altersverteilung bei Leukoplakie</i>	35
e) Genese der Leukoplakie	36
α) <i>Kolposkopische Befunde bei Trichomonaden-Kolpitis</i>	37
β) <i>Zellabstriche nach PAPANICOLAOU bei Trichomonaden-Kolpitis</i>	38
γ) <i>Histologische Befunde bei Trichomonaden-Kolpitis u. Genese der Leukoplakie</i>	39
2. Felderung	45
a) Unverdächtige histologische Befunde bei Felderung (I Epith und II Epith)	45
b) Untersuchungen über die Genese der Felderung	47
α) <i>Entstehung auf dem Boden eines Zylinderepithels</i>	47
β) <i>Proliferation</i>	49
γ) <i>Vaginale Mikroorganismen und Entzündungen bei Felderung</i>	52
δ) <i>Zusammenfassende Betrachtung über die Genese der Felderung</i>	54
c) Hochgradige histologische Atypien bzw. Karzinom bei Felderung	56
3. Grund	62
4. Condylomata acuminata	63
5. Sonstige kolposkopisch atypische Befunde	65
Tabellarische Zusammenfassung der Fälle des Kapitels II	80

III. Kapitel Kolposkopisch atypische Befunde, verdächtige Zellabstriche	81
Tabellarische Zusammenfassung der Fälle des Kapitels III	82
IV. Kapitel Verdächtige Zellabstriche, keine atypischen kolposkopischen Befunde	87
Tabellarische Zusammenfassung der Fälle des Kapitels IV	88
V. Kapitel Vergleich der Leistungsfähigkeit von Kolposkopie und Zytodiagnostik	91
VI. Kapitel Vaginale Entzündung und Genese von epithelialen Atypien und Platten- epithelkarzinom der Portio	93
1. Zytologische Atypien bei vaginaler Entzündung	94
2. Histologische Atypien bei vaginaler Entzündung	95
3. Zusammenhänge zwischen entzündungsbedingtem Reiz und Karzinomgenese	98
Kasuistik zu Kapitel III	103
Kasuistik zu Kapitel IV	174
Zusammenfassung	205
Schrifttum	209

EINLEITUNG

Die Frühdiagnose des Karzinoms der Portio ist wohl die wichtigste, zugleich aber auch eine der schwersten Aufgaben der Gynäkologie. Bei der bloßen Spekulumuntersuchung kann man nur fortgeschrittene Karzinome erkennen, welche mikroskopisch meist tiefe Invasion zeigen. Frühstadien werden nur bei Exzisionen aus suspekten Bezirken der Portiooberfläche ermittelt oder zufällig gefunden, wenn das auf Grund von Blutungsstörungen entnommene Abrasionsmaterial bei der histologischen Untersuchung Anteile eines Karzinoms enthält.

Die Kolposkopie nach HINSELMANN und die Zytodiagnostik nach PAPANICOLAOU haben einen bedeutenden Fortschritt gebracht, weil dadurch bereits bei Karzinomen früher Stadien hochgradiger Verdacht geäußert werden kann, jedoch bestehen immer noch große Schwierigkeiten.

Bei kolposkopischer Betrachtung werden Veränderungen sichtbar, welche teilweise ziemlich sichere Aussagen über die histologische Beschaffenheit erlauben, z. B. Ektopien. Bei manchen kolposkopischen Veränderungen ist dies jedoch nicht möglich. Es können bei unauffälligen kolposkopischen Befunden — z. B. jodnegativen bzw. jodhellen Bezirken — bereits invasive Karzinome vorhanden sein.

Noch größer sind die Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Zellabstriche, zumal Epithelzellen außerordentlich große morphologische Unterschiede aufweisen; oft findet man hochgradige Atypien, ohne daß ein Karzinom besteht, daneben aber auch Karzinome, bei denen der Zellabstrich unverdächtig ist.

Atypische kolposkopische oder zytologische Befunde können durch histologische Untersuchungen in vielen Fällen eindeutig geklärt werden, sofern der atypische Bezirk in den Schnitten erfaßt ist. Manchmal kann jedoch auch durch histologische Untersuchungen nicht erkannt werden, ob eine Veränderung noch gutartig ist oder bereits ein Karzinom vorliegt. Dies beruht darauf, daß ein Karzinom im frühen Stadium nicht immer von morphologisch ähnlichen, gutartigen Veränderungen abgegrenzt werden kann. Karzinome können erst dann mit Sicherheit erkannt werden, wenn sie Merkmale aufweisen, welche sie von gutartigen Epithelatyphen eindeutig unterscheiden, also Invasion mit Zerstörung des Nachbargewebes vorhanden ist; dies tritt jedoch erst zu einem relativ späten Zeitpunkt ein.

Nachdem SCHAUENSTEIN im Jahre 1908 epitheliale Atypien beschrieben hat, welche er als echte Geschwulstbildungen ansah, haben die Bemühungen nicht aufgehört, Karzinome in möglichst frühen Stadien zu erkennen (PRONAI, SCHOTTLAENDER u. KERMAUNER, SCHILLER², v. FRANQUÉ² u. a.). Umfangreiches Material wurde histologisch untersucht, nachdem HINSELMANN das Kolposkop eingeführt hatte. Während dieser Autor die Karzinomdiagnose nur dann stellt, wenn sichere Invasion vorhanden ist, hat R. MEYER⁴ in seiner umfassenden Darstellung der Histologie des weiblichen Genitales auch kleinste Karzinome der Portio beschrieben, welche sich z. T. noch im intraepithelialen Zustand befunden hätten.

Nach Einführung der Zytodiagnostik durch PAPANICOLAOU wurde eine Vielzahl von Atypien des Portioepithels gefunden. Die höchstgradig atypischen intraepithelialen Veränderungen, welche mit invasiven Karzinomen hinsichtlich Zell- und Kernstruktur übereinstimmten, wurden als „Carcinoma in situ“ bezeichnet. Es lassen

jedoch bereits die unterschiedlichen Angaben bezüglich der Häufigkeit der sog. „Carcinomata in situ“, welche von 0,5 % (GLATTHAAR²) bis 1,5 % (GUSBERG und GRAHAM) schwanken, vermuten, daß ganz verschiedenartige Epithelveränderungen diese Bezeichnung erhalten haben, weshalb DYROFF⁴ den nicht präjudizierenden Ausdruck „Karzinoid“ vorgeschlagen hat.

Auch die Beobachtungen verschiedener Autoren (KOTTMEIER², BÜNGELER, HOFFMAN u. Mitarb.¹), welche bei z. T. jahrelanger Beobachtung von 53 Fällen in 85 % (KOTTMEIER) keine Progredienz bzw. sogar Rückbildung (HOFFMAN u. Mitarb.) von „Carcinoma in situ“ feststellten, sprechen dafür, daß es sich bei einem großen Teil dieser Veränderungen nicht um echte Karzinome gehandelt hat. Man muß allerdings einräumen, daß in einzelnen Fällen kleine Karzinome bereits bei der Probeexzision entfernt worden sein können.

Andererseits sind in der Literatur etwa 60 Fälle (GLATTHAAR², NAVRATIL) beschrieben, bei welchen ein invasives Karzinom beobachtet wurde, nachdem zuvor ein „Carcinoma in situ“ histologisch gesichert worden war. Man kann jedoch die Möglichkeit nicht ganz ausschließen, daß bei einzelnen Fällen neben der als „Carcinoma in situ“ bezeichneten Veränderung bereits Invasion bestanden hat, welche in den histologischen Schnitten nur nicht erfaßt worden war.

Neue Gesichtspunkte ergaben sich dadurch, daß amerikanische Autoren (EPPELSON u. Mitarb.) und HAMPERL, KAUFMANN und OBER bei Schwangeren „Carcinomata in situ“ feststellten, bei welchen jedoch Wachstum in das Bindegewebe vorhanden war; auch nach Beendigung der Schwangerschaft bildeten sich diese Veränderungen nicht regelmäßig zurück. Auf Grund von zahlenmäßigen Überlegungen kamen die letztgenannten Autoren zu dem Schluß, daß es sich nicht um echte Karzinome handeln könne. Sie stellten fest, daß die so wichtige Suche nach dem Frühstadium des Kollumkrebses noch einmal von vorn beginnen müsse. Die große Unsicherheit, welche bei der Diagnose eines Karzinoms in einem frühen Stadium besteht, kam auch anläßlich des Symposions über das „Carcinoma in situ“ im Rahmen der Sitzung der „Nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie“ im Mai 1955 in Hamburg zum Ausdruck (Krebsarzt 10: 323, 1955).

Mit den vorliegenden Untersuchungen soll ein Beitrag zur Klärung dieser Fragen geliefert werden. Ich habe in etwa 1³/₄ Jahren bei sämtlichen Patientinnen der Poliklinik der Univ.-Frauenklinik Erlangen sowohl kolposkopische Untersuchungen als auch Zellabstriche durchgeführt und anschließend weitere 2 Jahre Kontrolluntersuchungen besonderer Fälle vorgenommen. Insgesamt wurden 5000 Frauen kolposkopisch untersucht. Bei ihnen wurden 6400 Zellabstriche angefertigt. Alle Frauen mit kolposkopisch atypischen Befunden bzw. Zellatypien in den Abstrichen wurden durch Lochkarten registriert, wobei Anamnese und frühere Befunde — soweit ermittelbar — berücksichtigt wurden. Bei diesen Patientinnen wurden — wenn sie auf Bestellung wiedergekommen sind — wiederholte Kontrollen der kolposkopischen, zytologischen und histologischen Befunde durchgeführt. Nachdem ich erkannt hatte, daß Entzündungen, insbesondere Trichomonaden-Kolpitis, für die Entstehung von Epithelatypien der Portio von großer Bedeutung sind, habe ich bei 4000 Fällen neben den Zellabstrichen nach PAPANICOLAOU Trockenabstriche des Vaginalinhalts angefertigt und nach GIEMSA gefärbt, um vaginale Mikroorganismen und Entzündungen feststellen zu können. Diese Dauerpräparate lagen dann bei den späteren vergleichenden Untersuchungen vor.

Die gynäkologische Untersuchung aller Frauen einschließlich Kolposkopie und Entnahme der Zellabstriche, deren Färbung und Beurteilung, Exzisionen und Beurteilung der histologischen Präparate wurden vom Verfasser durchgeführt.

In dieser Arbeit will ich über die Ergebnisse dieser Untersuchungen berichten und zugleich einen Überblick über alle Fälle mit kolposkopischen, zytologischen und dadurch ermittelten histologischen Atypien geben. Ich habe auch die noch nicht geklärten histologischen Veränderungen berücksichtigt. Eine derartige Übersicht habe ich in der Literatur nicht gefunden. Ich halte es jedoch für bedeutsam, alle aus einer großen Anzahl von Fällen ermittelten histologischen Veränderungen aufzuzeigen, zumal jeweils der durch Koposkopie, Zytodiagnostik und Bestimmung des Vaginalinhalts festgestellte Befund berücksichtigt wurde. Da sich die beiden Suchmethoden Kolposkopie und Zytodiagnostik bereits vielfach bei der Erfassung von Karzinomen bewährt haben, konnte davon ausgegangen werden, daß einzelne der histologischen Veränderungen frühe Stadien des Kollumkarzinoms darstellen, deren Erkennung durch die von E. MÜLLER geforderte Synthese von morphologischen und klinischen Befunden gefördert wird.

Während ich im Rahmen dieser Arbeit leider auf die Darstellung von Kolphotographien verzichten mußte und von den zytologischen Befunden nur einzelne photographisch darstellen konnte, wurden die histologischen Befunde durch zahlreiche Mikrophotographien wiedergegeben. Im Hinblick auf die Bedeutung des behandelten Themas wollte ich, entsprechend der Forderung von FEYRTER, dem Leser einen genauen Überblick verschaffen und gleichzeitig die Möglichkeit geben, sich ein eigenes Urteil zu bilden.

Zur Bearbeitung meines histologischen Materials war es erforderlich, die verschiedenartigen epithelialen Veränderungen in Klassen einzuteilen und dabei die sicheren Karzinome abzugrenzen; erst dadurch konnte ich besondere morphologische Merkmale früher Stadien des Kollumkarzinoms erkennen. Es sollen in dieser Arbeit nur diejenigen Karzinome erwähnt werden, welche bei bloßer SpekulumEinstellung nicht erkennbar waren.

Es werden sowohl die Karzinome als auch die histologischen Atypien in drei großen Gruppen geschildert, welche auf Grund der Erkennung der Veränderungen durch eine der beiden Suchmethoden oder beide gleichzeitig zustande kamen

1. kolposkopisch erkannte (Kapitel II, Seite 25)
2. kolposkopisch und zytologisch erkannte (Kapitel III, Seite 81)
3. zytologisch erkannte (Kapitel IV, Seite 87)

Durch diese Einteilung läßt sich der Wert der beiden Suchmethoden für die Erkennung der Karzinome sowie die Ermittlung der Epithelatypien beurteilen (Kapitel V).

Zur Prüfung des Einflusses von vaginalen Mikroorganismen und Entzündungen auf die Genese der kolposkopischen, zytologischen und histologischen Atypien war es erforderlich, auch insoweit eine Kennzeichnung vorzunehmen; daneben wurde eine Klassifizierung der hormonal bedingten Zellbilder nach eigenen Gesichtspunkten durchgeführt.

I. Kapitel

Darstellung der angewandten Untersuchungsmethoden

1. Kolposkopische Untersuchung und Entnahme des Untersuchungsmaterials

Zu Beginn der Untersuchung wird die Portio eingestellt. Das dazu verwandte Klappspekulum wird geschlossen eingeführt und beim Vorschieben zunehmend gespreizt, wodurch Berührung der Portio und somit Abstreifen des auf der Oberfläche befindlichen Sekrets oder gar eine Verletzung vermieden wird; durch Blutung wird sowohl die kolposkopische als auch die spätere zytologische Beurteilung bedeutend erschwert. Anschließend erfolgt die erste kolposkopische Betrachtung (binokulares Kolposkop nach HINSELMANN), ohne daß die Portio vorher abgetupft wird. Wenn auch infolge Schleimauflagerung das Bild häufig undeutlich ist, so erhält man doch vielfach schon wertvolle Aufschlüsse. Daraufhin wird mit einem normalen Holzspatel ein Abstrich von der Portiooberfläche (AYRE) entnommen und auf einen zuvor mit einem Diamanten nummerierten Objektträger ausgestrichen. Es empfiehlt sich, den Ausstrich auf der der Numerierung entgegengesetzten Hälfte des Objektträgers vorzunehmen und diese Hälfte dann kurz in die Fixierlösung nach PAPANICOLAOU (Alkohol, Äther zu gleichen Teilen) einzutauchen, um eine Eintrocknung mit Sicherheit zu verhindern. Alsdann wird das zuvor spitzwinklig zugeschnittene andere Spatelende in den äußeren Muttermund eingeführt und um 360° gedreht. Das so gewonnene Zervixsekret wird zwischen Portioabstrich und Numerierung desselben Objektträgers ausgestrichen, welcher dann in ein in der Fixierlösung befindliches Färbegestell derart eingereiht wird, daß die Schichtseiten aller Objektträger zur gleichen Seite zeigen. Wir verwandten Färbegestelle aus Nickel, bei welchen auf einer Grundfläche von etwa 7 × 10 cm 60 Präparate untergebracht werden konnten; denn es genügt ein Abstand von 2 mm zwischen den einzelnen Präparaten. Auch Färbegestelle für 120 Präparate kamen zur Anwendung. Wenn die zuvor durchgeführte kolposkopische Betrachtung Verdacht ergeben hatte oder Besonderheiten durch frühere Untersuchungen festgestellt worden waren (Kontrollfall), wurden 3—5 Abstriche angefertigt. Anschließend wird ein zweiter mit derselben Nummer gekennzeichnete Objektträger mit einem aus dem seitlichen Scheidengewölbe entnommenen Abstrich versehen, welchen man eintrocknen läßt; es soll möglichst nur Vaginalinhalt, nicht Zervixschleim entnommen werden. Es folgt eine weitere Entnahme von Vaginalinhalt mittels einer Öse zur sofortigen mikroskopischen Untersuchung in physiologischer Kochsalzlösung. Danach wird der endgültige kolposkopische Befund erhoben und nach Betupfen der Portio mit 2%iger alkoholischer Essigsäurelösung* ergänzt; anschließend wird die Jodprobe mit Lugol'scher Lösung** vorgenommen. Diese Maßnahmen können von einem geübten Untersucher in wenigen Minuten durchgeführt werden; erst dann folgt die digitale Unter-

* Acid. acetic. 2,0; Alkohol 70 % ad 100,0

** Jod. pur. 1,0; Kal. jodat. 2,0; Aq. dest. ad 100,0

Probeexzisionen wurden mit der von DYROFF¹ angegebenen Kaltkaustikschlinge vorgenommen; dazu ist ein Anhaben der Portio nicht erforderlich. Die Grenzen der Exzision werden durch die *Schillersche* Jodprobe festgelegt; der jodnegative Bezirk wird in toto exzidiert. Die Durchführung dieser Exzisionen muß erlernt werden: Die Stromstärke muß mit der Geschwindigkeit des Durchziehens der Glühschlinge durch das Gewebe übereinstimmen, damit zu starke Verschorfung des Exzisionsstückes vernieden wird.

Es folgt die Verschorfung der Exzisionswunde und eines schmalen, jodpositiven Randbezirkes.

Bereits jetzt sei erwähnt, daß es empfehlenswert ist, nach Exzision und Verschorfung 2—3 Wochen lang täglich Sulfonamid-Vaginalkugeln einlegen zu lassen, damit eine Schädigung des regenerierenden Epithels durch vaginale Entzündung verhindert wird.

Kegelförmige Exzisionen der Endozervix werden mit dem Skalpell ausgeführt. Eine etwa erforderliche Zervix- bzw. Korpusabrasio soll auf jeden Fall erst nach Exzision aus der Portio vorgenommen werden, da durch Kugelzangen, Dilatatoren und Kürette eine meist völlige Zerstörung des Epithels, insbesondere der wichtigen Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze, erfolgt. Es ist deshalb auch jedes kräftige Tupfen oder Wischen vor Durchführung der Exzision zu vermeiden. Die exzidierten Stücke werden sofort in 85 %igem Alkohol fixiert. Nach Portioamputation oder Totalexstirpation haben wir Portio und Zervix in Formalin fixiert, durch Schnitte bei 12, 3, 6 und 9^h in vier Teile zerlegt und die Bindegewebsanteile reseziert, welche die Bearbeitung erschweren; das Epithel soll dabei nach Möglichkeit nicht berührt werden. Unser Material wurde im allgemeinen in Stufenschnitten verarbeitet, von wichtigen Fällen wurden Serienschnitte angefertigt. Einzelschnitte genügen keinesfalls zur Beurteilung. Die Schnittrichtung muß gekennzeichnet werden. Die histologischen Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Zur Auswertung und Reproduktion der histologischen und zytologischen Präparate wurden das binokulare Mikroskop „Ortholux“ bzw. das Kameramikroskop „Panphot“ der Firma LEITZ, Wetzlar, in Verbindung mit „Plan-Objektiven“ und „Periplan-Großfeldokularen“ verwandt. Eine konstante Schwärzung der photographischen Platte wurde durch photoelektrische Ermittlung der Belichtungszeit erreicht; dazu hat sich ein von mir konstruiertes Zusatzgerät bewährt, welches die Verwendung sämtlicher Belichtungsmesser für normale Photographie gestattet. *)

Die mikroskopische Betrachtung erfolgte vorwiegend bei starker Trockenvergrößerung (500×), durch welche auch feinere Merkmale dargestellt werden. Zum Absuchen der Präparate nach vereinzelt atypischen Zellen und Kernen kann eine schwächere Vergrößerung zweckmäßig sein. Das nach PAPANICOLAOU und das dazugehörige nach GIEMSA gefärbte Präparat wurden nebeneinander auf dem Kreuztisch ausgewertet. Dadurch erhielt ich zugleich Aufschluß über die Morphologie der Epithelzellen und die Zusammensetzung des dazugehörigen Vaginalinhalts.

2. Darstellung von vaginalen Mikroorganismen und Entzündungen (Färbung nach Giemsa)

Es wird später dargelegt werden, daß die Anwesenheit von vaginalen Mikroorganismen und Entzündungen wichtige Hinweise sowohl für die Beurteilung der Zellabstriche nach PAPANICOLAOU als auch der histologischen Schnitte gibt; sie ist

*) Gebrauchsmuster 1 728 966

außerdem für Funktionsdiagnostik und Fluorbehandlung von Bedeutung (STOLL). Die Feststellung von vaginalen Mikroorganismen und Entzündungen durch einen zusätzlichen, nach GIEMSA gefärbten Trockenabstrich erwies sich als notwendig, da im Zellabstrich nach PAPANICOLAOU wichtige Einzelheiten des Vaginalinhalts nicht oder nur ungenügend dargestellt werden. So sind insbesondere Trichomonaden nur ungenau oder überhaupt nicht zu erkennen; das nach GIEMSA gefärbte Präparat bringt sie jedoch durch hellblaue Anfärbung des Protoplasmas und Rotfärbung des Kerns deutlich zur Darstellung (DYROFF-MICHALZIK) und kann deshalb einen sicheren Nachweis der Trichomonaden gewährleisten und selbst dem Nativpräparat überlegen sein. Dies gilt vor allem für diejenigen Nativpräparate, in welchen keine Eigenbewegung der Trichomonaden, sondern nur langsame Bewegung der Geißeln oder der undulierenden Membran vorhanden ist.

Auch Hefepilze der Gattung *Candida* (Soor) werden im nach GIEMSA gefärbten Präparat in Form von Blastosporen oder Pseudomycel gut dargestellt, in Zellabstrichen und Nativpräparaten jedoch nicht erkannt.

Es kann auch die Anzahl von Bakterien und Leukozyten und somit der Grad einer Kolpitis im Zellabstrich nach PAPANICOLAOU nicht sicher beurteilt werden, da bei der Feuchtfixation viele Bakterien fortgeschwemmt oder zerstört werden. Außerdem sind im Abstrich von der Portiooberfläche (AYRE) im allgemeinen mehr Leukozyten vorhanden als im Abstrich von der Vaginalwand, so daß Kolpitis angenommen werden könnte; denn die im Zervixschleim vermehrt vorhandenen Leukozyten, welche im Zervikalkanal offenbar eine Abwehrfunktion zu erfüllen haben, werden dargestellt. Dahingegen werden Bakterien und Leukozyten in den nach GIEMSA gefärbten Trockenabstrichen treffend wiedergegeben. Die Abstriche werden aus dem seitlichen Scheidengewölbe entnommen und wie folgt behandelt:

- a) Lufttrocknung
- b) Fixierung in wasserfreiem Methylalkohol (5 min)
- c) Lufttrocknung
- d) Einstellung der Präparate in Glasküvetten (wir gewannen den Eindruck, daß die Färbung, insbesondere die Anfärbung der Trichomonaden, beeinträchtigt wird, wenn ein Färbegestell aus Metall verwandt wird)
- e) Aufgießen der Farblösung. Diese besteht aus 8 cm³ Farblösung nach GIEMSA auf 100 cm³ neutrales Aqua dest. (zum Entfernen der Kohlensäure läßt man das Wasser kurz vorher ca. 5 min kochen und dann abkühlen). Färbedauer 3—8 Std.
- f) Abspritzen der Präparate wiederum mit neutralem destilliertem Wasser, Lufttrocknung, Eukitt, Deckglas.

Notfalls kann bei e) und f) auch abgekochtes Leitungswasser verwandt werden.

Ist optimale Darstellung der Trichomonaden, insbesondere der Geißeln erwünscht, empfiehlt es sich, nur völlig entfettete Objektträger (Chromschwefelsäure) zu verwenden und Fixierung und Färbung bereits 1—2 Tage nach Entnahme der Abstriche vorzunehmen. Das abgekochte Aqua dest. wird dann außerdem nach WEISE gepuffert (0,49 g Kaliumphosphat nach SÖRENSEN + 1,14 g Natriumphosphat nach SÖRENSEN auf 1 l Aqua dest.).

3. Kennzeichnung von vaginalen Mikroorganismen und Entzündungen

Die übliche Klassifikation des Vaginalinhalts durch Reinheitsgrade an Hand von Nativpräparaten (MAUNU AF HEURLIN, SCHRÖDER) läßt wesentliche Bestandteile, wie *Trichomonas vaginalis* (Trichomonaden) und Hefepilze der Gattung *Candida*, un-

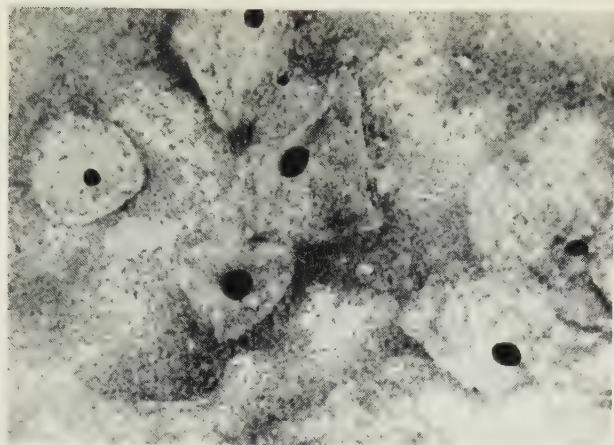


Abb. 1. Vaginale Mikroorganismen und Entzündungen (Färbung nach GIEMSA), massenhaft Bakterien, keine Leukozyten: B (Vergrößerung 570)

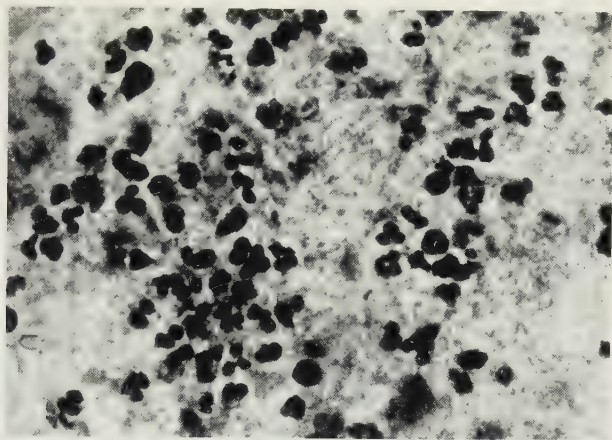


Abb. 2. Starke Vaginitis; zahlreiche Leukozyten und Bakterien: V (Vergrößerung 570)

berücksichtigt. Die von JIROVEC, PETER und MALEK angegebene Klassifikation der Vaginalbiozönose ist für spezielle Untersuchungen sehr geeignet. Die Bezeichnung der einzelnen mikrobiellen Bilder durch römische Ziffern kann jedoch zu Verwechslung mit den in gleicher Weise benannten Gruppen der Zellabstriche nach PAPANICOLAOU führen. Ich habe daher die folgende Kennzeichnung der vaginalen Mikroorganismen und Entzündungen vorgenommen:

- α) An erster Stelle wird die *Anwesenheit von Mikroorganismen* gekennzeichnet
- A = zahlreiche Vaginalbazillen (DÖDERLEIN)
 - a = einzelne Vaginalbazillen
 - ~ A = fragliche Vaginalbazillen (bei Abwesenheit von Leukozyten)
 - B = massenhaft Bakterien, keine Leukozyten (Abb. 1)
 - b = vermehrt Bakterien, keine Leukozyten
 - C = Hefepilze der Gattung *Candida* (Soor)
 - F = fadenförmige Bazillen
 - T = zahlreiche Trichomonaden (Tricho)
 - t = einzelne Trichomonaden

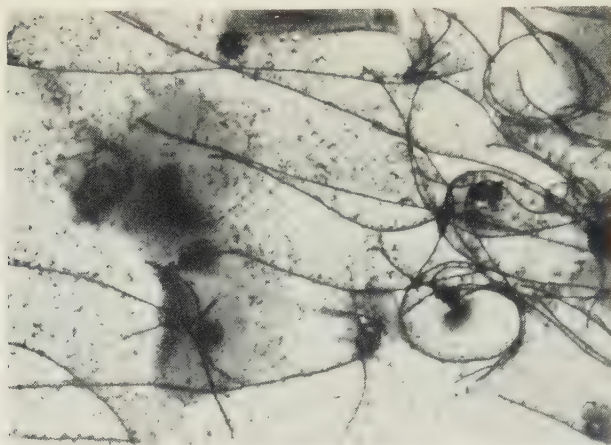


Abb. 3. Fadenförmige Bazillen, vermehrt Bakterien, keine Leukozyten: Fb (Vergrößerung 570)

β) Danach wird — bei Abwesenheit der eben erwähnten Mikroorganismen als alleinige Angabe — der *Grad der Vaginitis* vermerkt.

V = starke Vaginitis (zahlreiche Leukozyten und Bakterien, Abb. 2)

v = Vaginitis geringen Grades (vermehrt Leukozyten und Bakterien)

L = zahlreiche Leukozyten, keine Bakterien (besonders bei Alterskolpitis)

l = vermehrt Leukozyten, keine Bakterien

ad α): Durch große Buchstaben wird die Anwesenheit zahlreicher Mikroorganismen, durch die entsprechenden kleinen Buchstaben ihr Vorkommen in geringerer Anzahl gekennzeichnet.

Im einzelnen ist folgendes zu bemerken:

Die grampositiven Vaginalbazillen (A) können meist durch ihre Form auch in dem nach GIEMSA gefärbten Präparat erkannt werden. Man findet jedoch in einzelnen Abstrichen atypische, meist kleine Stäbchen, welche nicht mit Sicherheit als Vaginalbazillen angesehen werden können; sie werden durch ~ A gekennzeichnet, jedoch nur bei Fehlen von Leukozyten, andernfalls werden sie zu den Bakterien gerechnet, so daß v bzw. V zu diagnostizieren ist.

Die fadenförmigen Bazillen, welche oft in lockigen Kolonien auftreten (Abb. 3), werden den Vaginalbazillen zugeordnet (HALLMANN). Sie wurden jedoch gesondert gekennzeichnet (F), weil bei ihrem Vorkommen meist auch zahlreiche Bakterien, weiterhin häufig Trichomonaden und Leukozyten gefunden wurden.

In manchen Abstrichen sieht man massenhaft Bakterien (B); meist sind es Kokken (Abb. 1), es kann jedoch auch eine Mischflora (Kokken und sehr kleine Stäbchen) vorliegen. Leukozyten sind nicht anwesend. Bei diesen Fällen bestehen klinisch keine Anzeichen von Vaginitis, es kann etwas vermehrter, weißlicher Fluor vorhanden sein. Die Anwesenheit von Bakterien in geringer Anzahl (keine Leukozyten) wird durch b gekennzeichnet (Abb. 5).

Die durch C bezeichneten Hefepilze der Gattung *Candida* können als Blastosporen oder Pseudomycel vorkommen (Abb. 4).

ad β): Der Grad einer Vaginitis, welche klinisch durch Rötung der Vaginalhaut, Fluor und subjektive Beschwerden zum Ausdruck kommt, ist der im Präparat festzustellenden Anzahl von Leukozyten und Bakterien direkt proportional. Es ist aber der Anzahl der Leukozyten größere Bedeutung beizumessen; denn die Schwere der Infektion wird durch das Ausmaß der Abwehr gekennzeichnet. Anzahl und Morphologie der Bakterien sind von geringerer Bedeutung; meist findet man aus-

schließlich Kokken, bisweilen jedoch auch Mischflora mit kurzen Stäbchen. Starke Vaginitis mit zahlreichen Leukozyten und Bakterien wird durch den Buchstaben V (Abb. 2), Vaginitis geringen Grades durch v gekennzeichnet.

In anderen Abstrichen findet man zahlreiche Leukozyten und keine Bakterien. Auch dieser Befund, welcher meist in der Menopause erhoben wird, ist der Ausdruck einer Vaginitis. Wir kennzeichnen die Anwesenheit zahlreicher Leukozyten durch L, ihr vermehrtes Vorkommen durch l.

Alle Fälle mit V und L werden behandelt.

Mittels der beschriebenen Methode können sämtliche an Hand der nach GIEMSA gefärbten Präparate erhobenen Befunde kurz und genau gekennzeichnet werden. Es sollen einige Beispiele angeführt werden:

TV: Trichomonaden-Kolpitis (Bakterien brauchen nicht anwesend zu sein, um Vaginitis diagnostizieren zu können, da hier Trichomonaden die pathogenen Mikroorganismen sind).

Tb: (Abb. 5) zahlreiche Trichomonaden, vermehrt Bakterien, keine Leukozyten.

CV: (Abb. 4) Vaginitis mycotica (Candida-Mykose); Bakterien brauchen nicht anwesend zu sein, da der Pilz pathogen ist.

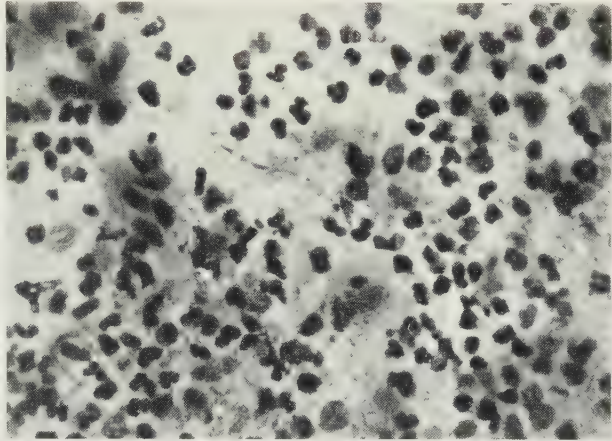


Abb. 4 Vaginitis mycotica; zahlreiche Leukozyten, Hefepilze der Gattung Candida (Blastosporen und Pseudomycel): C V (Vergrößerung 570)

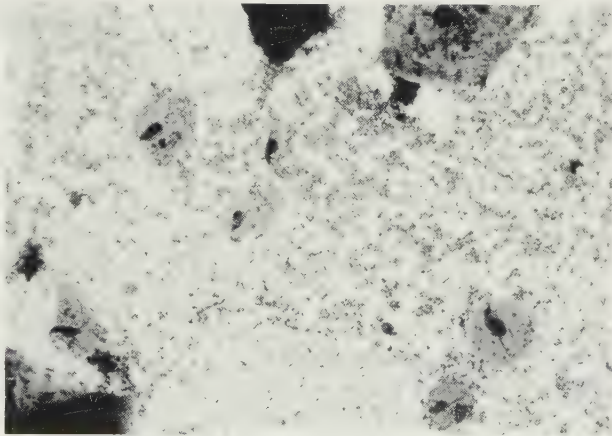


Abb. 5. Zahlreiche Trichomonaden (mit Geißeln, undulierender Membran und Achsenstab), vermehrt Bakterien, keine Leukozyten: Tb (Färbung nach GIEMSA) (Vergrößerung 570)

- Al: zahlreiche Döderleinsche Stäbchen, daneben vermehrt Leukozyten. Dieses Zusammentreffen wurde häufig während der Gravidität beobachtet. Behandlung ist während der Schwangerschaft auch dann nicht erforderlich, wenn zahlreiche Leukozyten vorhanden sind, z. B. AL.
- Fb: (Abb. 3) fadenförmige Bazillen, vermehrt Bakterien, keine Leukozyten.
- TfB: zahlreiche Trichomonaden, fadenförmige Bazillen und Bakterien.

Ich ermittelte bei 3000 Fällen:

Vaginalbazillen (DÖDERLEIN) (A bzw. a)	bei 13 ‰	+ 1,96 ‰ *)
		— 1,8 ‰
Fadenförmige Bazillen (F)	bei 1,5 ‰	+ 0,8 ‰
		0,6 ‰
Trichomonaden (T bzw. t)	bei 15,5 ‰	+ 2,1 ‰
		— 1,95 ‰
Hefepilze der Gattung Candida (C)	bei 2,2 ‰	+ 0,95 ‰
		— 0,7 ‰
Zahlreiche Bakterien, keine Leukozyten (B)	bei 7,7 ‰	+ 1,6 ‰
		— 1,4 ‰
Unspezifische Kolpitis (V)	bei 13,1 ‰	+ 1,96 ‰
		— 1,8 ‰
Zahlreiche Leukozyten (L)	bei 2,3 ‰	+ 0,95 ‰
		— 0,74 ‰

4. Färbung der Zellabstriche nach Papanicolaou (gering modifiziert)

Zellabstriche können in der Fixierlösung 14 Tage, evtl. sogar länger, aufbewahrt werden. Es bedeutet Zeit- und Arbeitsersparnis, wenn eine große Anzahl von Präparaten gleichzeitig gefärbt wird. Die einzelnen aus der Fixierlösung entnommenen Färbegestelle mit 60 bzw. 120 Präparaten werden nacheinander in laufend nummerierte Glasgefäße mit folgendem Inhalt gebracht

1. 80 ‰ Alkohol
2. 70 ‰ Alkohol
3. 50 ‰ Alkohol
4. Aqua dest.
5. HARRIS Hämatoxylin (PAPANICOLAOU¹, ROMEIS^{**}) 6 min
6. Aqua dest.
7. Aqua dest.
8. 97 cm³ Alkohol (70 ‰) + 3 cm³ konz. NH₃ Lös. 1 min
9. 70 ‰ Alkohol
10. 80 ‰ Alkohol
11. 96 ‰ Alkohol
12. 96 ‰ Alkohol
13. Isopropylalkohol
14. Isopropylalkohol
15. OG 6 (PAPANICOLAOU¹) 4 min
16. 96 ‰ Alkohol

* Bei allen statistischen Angaben wurde eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27 ‰ entsprechend dem 3-fachen mittleren Fehler zugrunde gelegt.

** hergestellt ohne Essigsäure und verdünnt mit Aq. dest. zu gleichen Teilen

- | | | |
|-----|---|-------|
| 17. | 96 % Alkohol | |
| 18. | Isopropylalkohol | |
| 19. | EA 36 (PAPANICOLAOU ¹) | 6 min |
| 20. | 96 % Alkohol | |
| 21. | 96 % Alkohol | |
| 22. | Isopropylalkohol | |
| 23. | Isopropylalkohol — Xylol zu gleichen Teilen | |
| 24. | Xylol | |
| 25. | Xylol | |

Wenn keine Angaben gemacht sind, werden die Färbegestelle 2—3 min in den Lösungen belassen, vor dem Eintauchen in das nächste Gefäß jedoch kurze Zeit auf Zellstoff gestellt, um die überschüssige Lösung abtropfen zu lassen und nicht in die nächste Färbewanne zu bringen. Die Präparate dürfen jedoch keinesfalls trocken werden, da dann die Färbung mißlingt. In den Lösungen 11 mit 14 und 23 mit 25 können die Präparate ohne Beeinträchtigung der Färbung mehrere Stunden stehen bleiben. Nach der Färbung werden die Lösungen in laufend nummerierte Flaschen gegossen; dadurch wird Verdunsten des Alkohols vermieden und die Lösungen können für 1000 und mehr Präparate verwandt werden. Das Hämatoxylin muß früher erneuert werden; es ist außerdem vor jeder Färbung zu filtrieren. Es ist ratsam, auch die anderen Lösungen, insbesondere die Farblösungen, häufig zu filtrieren. Die bei der Färbung verlorengelassene Menge wird durch frische Lösung wieder aufgefüllt, wodurch die Anfärbung konstant bleibt.

Aus der letzten Lösung werden jeweils etwa 10 Präparate entnommen und auf Fließpapier gelegt. Mit einem Glasstab wird dann auf jeden Abstrich ein Tropfen Eukitt (Firma Mertens, Bonn) gebracht, wonach das Eindecken mit Deckgläsern 24 × 32 (Portioabstrich) und 18 × 18 mm (Zervixabstrich) erfolgt, noch ehe das Xylol verdunstet ist. Sollen einzelne Präparate für Mikrophotographie Verwendung finden, empfiehlt es sich, die Deckgläser zu beschweren, damit die Tiefenausdehnung des Abstrichs vermindert wird. Nach etwa 14 Tagen können die Präparate ohne Gefahr des Zusammenklebens nebeneinander in normale Objektträgerschachteln gelegt und darin aufbewahrt werden, so daß sich die Anschaffung von besonderen Präparatekästen zumindest für weniger wichtige Präparate erübrigt.

Die Färbung einzelner Präparate habe ich wie folgt durchgeführt: In eine handelsübliche Glasküvette wird jeweils zwischen zwei parallel stehenden Objektträgern einer diagonal eingereiht, so daß in einer für 8 Präparate vorgesehenen Küvette 15 Objektträger untergebracht werden können. Es ist darauf zu achten, daß die Schichtseiten der beiden äußersten Objektträger nicht zu den Wänden der Küvette zeigen. Dann werden die in kleinen, nummerierten Flaschen aufbewahrten Lösungen in der angegebenen Reihenfolge in die Küvette gegossen und nach der erforderlichen Zeit wieder in die Flaschen gefüllt. Vor Eingießen der nächsten Lösung wird die Küvette einige Sekunden mit der Öffnung nach unten auf Zellstoff gestellt, damit die überschüssige Lösung abfließen kann.

5. Die atypischen Elemente der Zellabstriche nach Papanicolaou, ihre Kennzeichnung und Bewertung hinsichtlich des Karzinomverdachts

Die Zellabstriche nach PAPANICOLAOU zeigen zahlreiche Variationen der Form, Größe und Anfärbung von Zellen und Kernen. Die Beurteilung der meisten zytologischen Präparate ist nicht schwer, einzelne Abstriche bereiten jedoch auch bei großer Erfahrung erhebliche Schwierigkeiten. An Hand der gleichzeitig vorliegenden, nach

GIEMSA gefärbten Präparate konnte ich vaginale Mikroorganismen und Entzündungen erkennen, wodurch die Bewertung von Atypien der Zellabstriche und histologischen Schnitte wesentlich erleichtert wurde. Besonderer Wert wurde auf die Feststellung von *Trichomonas vaginalis* gelegt. Diese Flagellaten können — wie bereits an anderer Stelle erwähnt (DYROFF—MICHALZIK) — hochgradig atypische Zellen verursachen, welche stärkere Polymorphie, Polychromatie und Hyperchromatie als Karzinomzellen aufweisen. Man kann bereits daraus ableiten, daß das Epithel, welches diese Zellen abschilfert, hochgradige Atypien aufweisen muß, weil der Zellabstrich — bestenfalls — ein Abbild der oberflächlichen Epithelschichten darstellt, daß weiterhin selbst hochgradige zelluläre Atypien in den Zellabstrichen nicht unbedingt karzinomverdächtig sind.

Um festzustellen, ob eine der zahlreichen Erscheinungsformen der atypischen Zelle mit Sicherheit ein Karzinom anzeigt, war es zunächst erforderlich, die verschiedenen Zell- und Kernatypien möglichst kurz zu kennzeichnen. Dies geschieht durch Zahlen und Buchstaben und soll an Hand eines Beispiels erläutert werden:

Wenn eine atypische Zelle 3 g α g poly (2) azid bezeichnet wird, haben die einzelnen Zahlen und Buchstaben folgende Bedeutung:

3	g	α	g	poly (2)	azid	
I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII. Position
Charakteristika der ganzen Zelle		Charakteristika des Kernes				Charakteristika des Protoplasmas

Durch die I. u. II. Position werden Charakteristika der ganzen Zelle, durch die III. bis VI. Charakteristika des Kernes, durch die VII. Position wird die Färbung des Protoplasmas gekennzeichnet. Innerhalb der einzelnen Positionen wird folgendes bezeichnet:

I. Position: Bezeichnung der Zellen je nach der Epithelschicht, in welcher sie vermutlich im histologischen Schnitt zu finden sind. Es bedeuten die Ziffern:

- 1 = „nackte“ Kerne
- 2 = kleine Parabasalzellen der tiefen Schicht
- 3 = große Parabasalzellen der höheren Schichten
- 4 = Intermediärzellen
- 5 = Superfizialzellen

Fiberzellen
Kaulquappenzellen } diese und andere durch ihre besondere Form charakterisierten Zellen werden gesondert vermerkt

II. Position: Bezeichnung der Größe der Zellen (wird nur angegeben, wenn die Zellen überdurchschnittlich groß sind); kann auch in μ angegeben werden, entfällt bei „nackten“ Kernen.

- g = überdurchschnittlich große Zellen
- R = Riesenzellen

III. Position: Bezeichnung der Kernfärbung

- α = schwarz
- β = fast schwarz
- γ = dunkel granuliert
- δ = ziemlich hell (der Farbton entspricht etwa dem Grad der Pigmentierung normaler vesikulärer Kerne von Parabasalzellen)
- ε = sehr hell

IV. Position: Bezeichnung der Kerngröße (wird nur dann vermerkt, wenn die Kerne überdurchschnittlich groß sind, also z. B. eine gestörte Kern-Plasma-Relation vorhanden ist). Der Kerndurchmesser kann auch in μ angegeben werden.

g = überdurchschnittlich große Kerne

R = Riesenkerne

V. Position: Bezeichnung der Kernform (wird nur vermerkt, wenn die Form nicht normal ist).

Splitter = ganz schmale, stäbchenförmige Kernfragmente

poly = polymorphe Kerne

gezackt usw.

VI. Position: Wird in Klammern angegeben = Anzahl der Kerne in einer Zelle (nur bei multiplen Kernen).

VII. Position: Färbung des Protoplasmas (wenn erwähnenswert).

azid = azidophiles Protoplasma

bas = basophiles Protoplasma

hell = hellgraues Protoplasma

Durch die Bezeichnung 3 g α g poly (2) azid wird also eine überdurchschnittlich große Parabasalzelle charakterisiert, welche 2 große, schwarze, polymorphe Kerne besitzt und deren Protoplasma azidophil ist. Bei einiger Übung kann man so verhältnismäßig leicht jede atypische Zelle kurz kennzeichnen. Dabei wurde als Beispiel schon eine sehr vielgestaltige Zelle gewählt, oft genügen kürzere Angaben, weil normale Befunde nicht vermerkt zu werden brauchen, z. B. 1 ϵ g = großer „nackter“ Kern mit sehr hellem Protoplasma; 5 R γ g (4) = Riesenzelle der Superfizialschicht mit 4 großen, dunkel granulierten Kernen.

Auffallende Zellen oder Kerne wurden mit den betreffenden Werten des Koordinatensystems des Mikroskopkreuztisches (Nonius) auf den Lochkarten vermerkt; dadurch konnten die einzelnen atypischen Zellen schnell wieder gefunden und vergleichende Untersuchungen angestellt werden.

Zellelemente, welche mit Sicherheit ein Karzinom anzeigen, müßten folgende Bedingungen erfüllen:

1. nach Möglichkeit bei allen Karzinomen vorkommen,
2. nur bei Karzinomen vorkommen,
3. deutliche morphologische Charakteristika aufweisen, welche sie von denjenigen Elementen unterscheiden, die auch ohne Karzinom im Vaginalabstrich vorkommen.

Dieser letzte Punkt ist besonders wichtig; es befinden sich häufig in Karzinomabstrichen zahlreiche Tumorzellen, welche sich jedoch in ihrer Morphologie oft nicht von atypischen Zellen unterscheiden, die in Abstrichen ohne Karzinom vorkommen.

Es ist mir nicht gelungen, einen Zelltyp zu finden, der mit Sicherheit ein Karzinom anzeigt. Ich ermittelte jedoch einen Kerntyp, welcher bei zahlreichen Vorkommen fast mit Sicherheit, bei weniger zahlreichem Vorkommen weniger sicher ein Karzinom anzeigt. Es sind dies die 1 α Kerne der obigen Kennzeichnung. Ich verstehe darunter die „nackten“, schwarzen Kerne aller Größen. Der Karzinomverdacht verstärkt sich, wenn sie in großer Anzahl in den Abstrichen gefunden werden bzw. polymorph sind. Darunter sind sowohl Größen- als auch Formunterschiede der Kerne zu verstehen (z. B. unregelmäßige Einkerbungen, scharfe Kanten, Komma- bzw. Splitterform) (Abb. 76, 80, 217). Bisweilen können in der Umgebung dieser „nackten“ Kerne Reste von Protoplasma angedeutet sichtbar sein, welches peripher „ausgefranst“ erscheint.

Diese 1 α Kerne sind in den Zellabstrichen meist leicht zu erkennen. Es können jedoch auch Fehlbeurteilungen vorkommen; so können irrtümlich für 1 α Kerne gehalten werden:

1. pyknotische Kerne von Superfizialzellen, sofern das schwach angefärbte Protoplasma übersehen wird; deshalb soll die Färbung der Zellabstriche unter möglichst konstanten Bedingungen erfolgen;
2. überfärbte 2 α Zellen; das Protoplasma ist schwarz oder sehr dunkel angefärbt, so daß diese Gebilde als 1 α g Kerne angesprochen werden können;
3. „nackte“ Kerne von Zylinderzellen der Zervix. Diese sind — vor allem im Zervixschleim befindlich — dunkel angefärbt (z. B. Abb. 247); beim Vergleich mit den übrigen Kernen der meist gleichzeitig vorhandenen Epithelzellen der Zervix (Waben- oder Säulenform) wird man diese Fehlerquelle ausschließen können;
4. „nackte“ Kerne, welche bei Anwesenheit von Sanguis bisweilen schwarz angefärbt sind. Es muß daher bei Entnahme der Abstriche darauf geachtet werden, möglichst keine Läsion zu verursachen; die Abstriche sind deshalb vor der Palpation zu entnehmen;
5. „nackte“ Kerne bei Zytolyse (z. B. A 5 Ly); sie sind vorwiegend vesikulär, können vereinzelt jedoch auch pyknotisch sein;
6. „nackte“ Kerne bei Grad 1; in diesen atrophischen Abstrichen in der Menopause kommen oft — meist sehr kleine — „nackte“ schwarze Kerne vor; bei Berücksichtigung des Funktionsgrades und der übrigen Zellen wird man sie jedoch richtig beurteilen können;
7. Lymphozyten und Leukozyten, welche jedoch selten besondere Schwierigkeiten bereiten;
8. Schmutzpartikel im Abstrich, welche oft schwarz angefärbt sind; bei Berücksichtigung von Größe und Form können sie jedoch erkannt werden;
9. Trichomonaden, welche in sehr seltenen Fällen stark angefärbt sein können, wie es einmal bei Grad 1 gesehen wurde. In einzelnen Exemplaren konnte jedoch ein Kern erkannt werden, wodurch eine Klärung erreicht wurde.

Wenn in den Zellabstrichen Kerne zu finden sind, welche nicht mit Sicherheit als 1 α Kerne erkannt werden können, muß geprüft werden, ob gleichzeitig andere verdächtige Zell- oder Kernatypien vorhanden sind. Trifft dies zu und hat man die oben angeführten Fehlerquellen ausgeschlossen, so wird man annehmen dürfen, daß es sich bei den fraglichen Kernen tatsächlich um 1 α Kerne handelt.

Neben den 1 α Kernen sind — wenn auch in geringerem Maße — ebenfalls verdächtig: alle fast schwarzen, insbesondere polymorphen Kerne sowie kleine — geringer verdächtig große — Parabasalzellen mit schwarzen oder fast schwarzen, vor allem polymorphen Kernen bzw. gestörter Kern-Plasma-Relation. Diese Atypien der Zellen basaler Schichten sprechen jedenfalls mehr für Karzinom als Atypien von Zellen der Oberflächen- oder Intermediärschicht, auch wenn hier hochgradige morphologische Veränderungen des Protoplasmas und der Kerne, selbst Riesenkerne, Vielkernigkeit und schwarze Kernfärbung vorhanden sind (z. B. Abb. 254). Ich konnte die Feststellungen von BECHTHOLD und REICHER bestätigen, nach welchen deutliche Veränderungen der basalen Zellen im Sinne einer Anaplasie unmittelbar auf Karzinom verdächtig sind, insbesondere dann, wenn keine Trichomonaden-Kolpitis vorliegt. Ich würde die von diesen Autoren dargestellten Tumorzellen (Fig. 30) mit 3 β g poly bezeichnen. Ich habe diesen Zelltyp häufig in Abstrichen von Frauen mit Karzinom gesehen, jedoch dürfte die Abgrenzung gegenüber gutartigen Zellatypien Schwierigkeiten bereiten. Das gleiche gilt für die von MACKENZIE² abgebildeten Kerne von Karzinomzellen (Fig. 2), welche nach meiner Kennzeichnung mit 1 γ g bzw. 1 ε g zu bezeichnen wären.

Man kann durch folgenden Versuch feststellen, daß 1 α Kerne, denen der größte Wert für die Äußerung eines Karzinomverdachtes aus den Zellabstrichen beigemessen wird, auch in Wirklichkeit häufig Tumorkerne sind: wenn man von fortgeschrittenen

Portiokarzinomen Tumormaterial entnimmt, damit einen Ausstrich auf einem Objektträger durchführt, fixiert und nach PAPANICOLAOU färbt, so findet man fast ausschließlich „nackte“ Kerne; lediglich bei einzelnen Kernen sind Spuren von Protoplasma zu sehen. Bei der Mehrzahl dieser „Karzinomausstriche“ sind vorwiegend schwarze Kerne vorhanden (Abb. 6). Sie werden nach meiner Kennzeichnung mit 1α g, die links unter der Bildmitte gelegenen mit 1α poly und 1α Splitter bezeichnet. Bei anderen Karzinomausstrichen sind weniger 1α Kerne zu sehen; man findet daneben auch andere „nackte“ Kerne, welche nicht schwarz, sondern z. T. sogar ziemlich hell angefärbt sind. Obwohl alle diese Kerne mit Sicherheit von Karzinomzellen stammen, würden derartige helle, z. T. etwas verwaschene Kerne in Zellabstrichen keinen besonderen Karzinomverdacht erwecken, da ähnliche Formen häufig gefunden werden, ohne daß ein Karzinom vorliegt. Ich lege deshalb bei der Beurteilung der Zellabstriche den größten Wert auf die am leichtesten erkennbaren Elemente der Tumorzellen, insbesondere auf die 1α Kerne, obwohl ich mir bewußt bin, daß dies nicht die einzigen Tumorzellelemente sind.

Da ich bei meinen Untersuchungen keine Zell- oder Kernatypien fand, welche mit völliger Sicherheit ein Karzinom anzeigen, spreche ich bei der nun folgenden Klassifizierung der Zellabstriche nicht von „sicherem Karzinom“ bzw. „positiven Abstrichen (Gruppe IV und V), sondern nur von „stark verdächtigen“ bzw. „sehr stark verdächtigen“ Zellabstrichen:

Gr. Bezeichnung	Zellbefunde
I normal	normale Zellen
II unverdächtig	nicht mehr ganz normale Zellen, welche mit Sicherheit von gutartigen Epithelveränderungen stammen; insbes. gehören in diese Gruppe die Zellatypien geringen Grades bei Trichomonaden-Kolpitis, z. B. vermehrtes Vorkommen großer Parabasalzellen mit dunklen Kernen (3δ bzw. 3γ).
III verdächtig	a) Alle Zellatypien der Superfizial- und Intermediärschicht, insbesondere Riesenformen, diese auch mit großen, sogar schwarzen Kernen oder mit multiplen Kernen; Störung der Kern-Plasma-Relation; (alle diese Veränderungen findet man häufig bei Trichomonaden-Kolpitis); große „nackte“ helle Kerne (1ε g); weiterhin 1δ g, 1γ g. b) Der Verdacht verstärkt sich bei folgenden Zellarten: - ganz vereinzelte 1α Kerne ohne sonstige Zellatypien, - fast schwarze „nackte“ Kerne, insbesondere bei Vergrößerung bzw. Polymorphie: 1β, 1β poly; 1β g, 1β g poly, - kleine Parabasalzellen mit schwarzen oder fast schwarzen polymorphen oder großen Kernen (Störung der Kern-Plasma-Relation), basophiles, insbesondere azidophiles Protoplasma, z. B. 2α g, 2α poly, 2β poly, 2α azid, - große Parabasalzellen mit schwarzen oder fast schwarzen Kernen insbesondere bei Polymorphie und Störung der Kern-Plasma-Relation (basophiles bzw. azidophiles Protoplasma), z. B. 3α g poly, 3α poly bas, 3β g poly, 3β poly bas bzw. azid, - große Fiberzellen mit α Kernen.
IV stark verdächtig	a) Einzelne 1α Kerne aller Größen, wenn außerdem noch Zellatypien der eben genannten Gruppe III b vorhanden sind. b) Vermehrt 1α Kerne aller Größen mit oder ohne sonstige Zellatypien. c) Atypische Elemente der Gruppe III b, jedoch nur dann, wenn sie in großer Anzahl vorkommen und deutliche Polymorphie besteht.
V sehr stark verdächtig	Zahlreiche 1α Kerne.

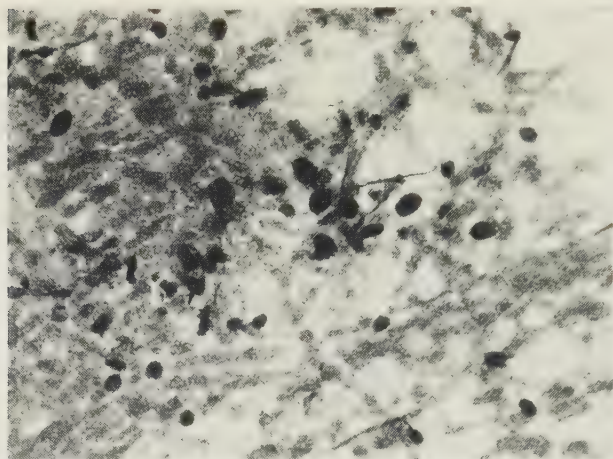


Abb. 6 Karzinomausstrich (Färbung nach PAPANICOLAOU), fast ausschließlich „nackte“ Kerne, zahlreiche schwarze Kerne (1 α) (Vergrößerung 570)

Histologische Sicherung bzw. Kontrolluntersuchungen in kurzfristigen Abständen, möglichst mit histologischer Sicherung, sind bei den Fällen der Gruppen III — V erforderlich: nach einer nochmaligen gründlichen kolposkopischen Untersuchung werden Exzisionen aus der Portio, ggf. Zervix- bzw. Korpusabasio oder eine kegelförmige Exzision der Endozervix bzw. Portioamputation durchgeführt.

Bei der Einordnung in die einzelnen zytologischen Gruppen sind sowohl Zell- und Kerntyp als auch Anzahl der Atypien maßgebend. Die besondere Berücksichtigung der 1 α Kerne bringt die folgenden wesentlichen Vorteile:

1. Die Beurteilung der Zellabstriche wird erleichtert, da die schwarzen „nackten“ Kerne leicht zu erkennen sind.
2. Die Klassifizierung der Zellabstriche erhält eine objektive Grundlage, so daß die Befunde verschiedener Untersucher besser miteinander verglichen werden können.
3. Die Treffsicherheit der Zytodiagnostik wird dadurch erhöht, daß viele der entzündungsbedingten, oft sehr hochgradigen Zellatypien, welche im allgemeinen aber keine 1 α Kerne aufweisen, lediglich in Gruppe III eingestuft werden. Dies dürfte der wesentlichste Vorteil sein. Durch diese Erhöhung der Treffsicherheit kann der Zellabstrich zur Klärung unsicherer histologischer Befunde herangezogen, z. B. die Diagnose eines frühen Karzinoms gefestigt werden, wobei dann zugleich auch der kolposkopische Befund berücksichtigt wird.

Bei meinem Material wurden bei 22 der insgesamt 28 Karzinome früher Stadien 1 α Kerne in den Zellabstrichen gefunden. Bei zwei weiteren Karzinomen (Fall 74 und 75) waren keine 1 α Kerne, jedoch andere Zellatypien vorhanden, welche Einstufung in die zytologische Gruppe III bedingten, bei der ohnehin histologische Sicherung erforderlich ist. Bei den vier restlichen Patientinnen mit Karzinom waren die Zellabstriche unverdächtig bzw. nicht beurteilbar. Diese Karzinome wurden lediglich auf Grund des kolposkopischen Befundes ermittelt (Kapitel II). Bei 11 anderen Fällen wurden neben anderen Zell- und Kernatypien auch 1 α Kerne festgestellt, ohne daß ein Karzinom vorlag.

Die oft bedeutenden Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Zellabstriche und ein trotz Berücksichtigung von vaginalen Mikroorganismen und Entzündungen noch vorhandener Unsicherheitsfaktor dürften die von mir durchgeführte Klassifizierung der Zellabstriche, bei welcher die Bezeichnung „positiv“ bzw. „sicheres Karzinom“ vermieden wird, rechtfertigen. Ich betrachte sowohl Kolposkopie als auch Zytodia-

gnostik als Suchmethoden, deren besonderer Wert darin zu sehen ist, daß — in einzelnen Fällen sogar ein hochgradiger — Karzinomverdacht geäußert werden kann; durch histologische Untersuchung, welche ggf. nach weiterer Beobachtung zu wiederholen ist, muß Klärung erreicht werden. Es ist noch nachzutragen, daß auch auf dem internationalen Symposium über angewandte Zytologie (Brüssel 1957) vorgeschlagen wurde, die zytologischen Gruppen IV und V lediglich als „sehr verdächtig“ zu bezeichnen, da eine eindeutige Trennung zwischen maligne und benigne nicht immer möglich sei (Dtsch. med. Wschr. 82: 1705, 1957).

6. Klassifizierung der durch Funktion bedingten Zellbilder

Zur Prüfung der Beziehung zwischen epithelialen Veränderungen an der Portio und Hormonwirkung wurde die funktionelle Zytodiagnostik herangezogen. Die Kenntnis der funktionell bedingten Zellbilder ist für die Beurteilung der Zellabstriche ohnehin erforderlich, da z. B. Ansammlungen isolierter Kerne in der Menopause physiologisch sind (1 Ly s. u.), z. Z. der Geschlechtsreife jedoch eine Besonderheit darstellen. Das gleiche gilt für Parabasalzellen, deren Auftreten während der Geschlechtsreife sowohl durch ovarielle Unterfunktion als auch durch Entzündung bedingt sein kann.

Auch die funktionelle Zytodiagnostik wurde von PAPANICOLAOU^{1, 2} entwickelt, eine differenzierte Gradeinteilung wurde von A. SCHMITT angegeben. Da unser Material nur aus Einzelabstrichen bestand und somit eine für die endokrinologische Zytologie meist notwendige fortlaufende Kontrolle (SCHMITT) nicht möglich war, wurde die Gradeinteilung an Hand besonders typischer Abstrichbilder, welche vor allem durch Östrogenmangel bzw. Östrogenaktivität zustande kommen, vorgenommen.

Es wurden 8 Grade festgelegt, welche durch arabische Ziffern gekennzeichnet werden; typische Graviditätsveränderungen und Zytolyse wurden berücksichtigt.

Bei Grad 1 und 2 besteht Hormonmangel; beide Grade sind leicht zu erkennen.

Grad 1: (Abb. 7) Stark atrophische Zellen, welche fast ausschließlich in der Menopause vorkommen. Charakteristisch sind die atrophischen Parabasalzellen (PAPANICOLAOU) mit kleinen pyknotischen Kernen. Fadenförmige Strukturen sind oft zu sehen, weiterhin auch kleine „nackte“ schwarze Kerne, welche, wie ausgeführt, von verdächtigen Zellelementen unterschieden werden müssen. In den dazugehörigen nach GIEMSA gefärbten Präparaten finden sich kaum Bakterien; auch bei Vaginitis senilis sind meist nur Leukozyten vorhanden.

Grad 1 Ly: (Abb. 8) Starke Atrophie mit Zytolyse, also Auflösung des Protoplasmas. Wir sehen fast ausschließlich „nackte“, meist ovale, ziemlich helle, vesikuläre Kerne, welche oft in Haufen beieinander liegen (atrophische Zellkohäsion nach WIED¹; Abb. 8 unten). In den dazugehörigen, nach GIEMSA gefärbten Präparaten findet man kaum Bakterien.

Grad 2: (Abb. 9) Atrophie mittleren Grades. Die sehr charakteristischen Zellen dieses Grades sind die dargestellten großen runden Parabasalzellen mit runden, vesikulären Kernen und basophilem Protoplasma. Auch dieser Grad kommt vorwiegend in der Menopause vor, ist aber auch sonst bei Hormonmangel anzutreffen, z. B. bei Kindern und Amenorrhoe post partum. Bisweilen werden einzelne dieser großen runden Parabasalzellen bereits im Präklimakterium bei noch regelmäßigen Periodenblutungen gesehen. Auch bei Grad 2 findet man in den nach GIEMSA gefärbten Präparaten nur wenig Bakterien, bei Entzündung vorwiegend Leukozyten.

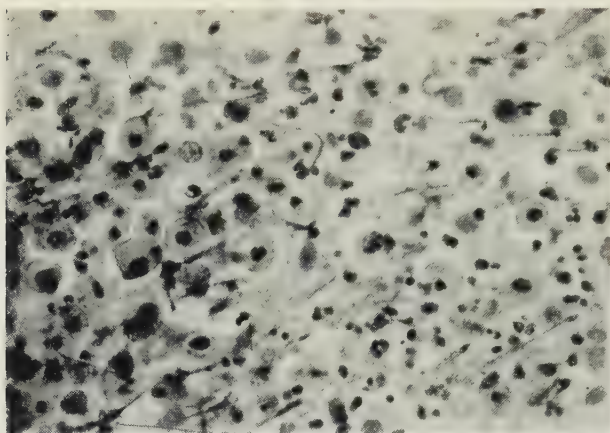


Abb. 7 Funktionelle Zyto-
diagnostik (Färbung nach
PAPANICOLAOU) Grad 1
(starke Atrophie); Meno-
pause (Vergrößerung 570)

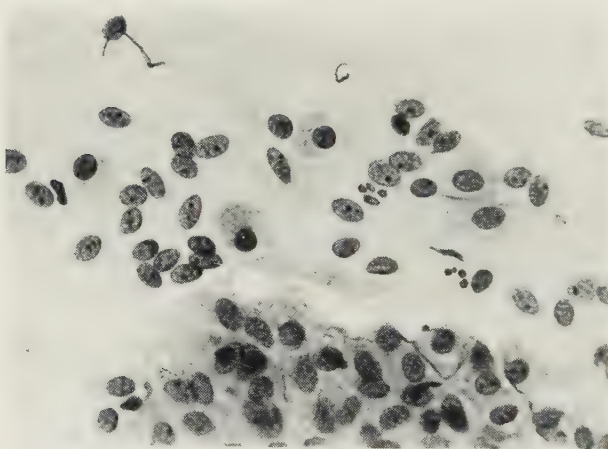


Abb. 8. Grad 1 Ly (starke
Atrophie mit Zytolyse);
Menopause (Vergrößerung
570)

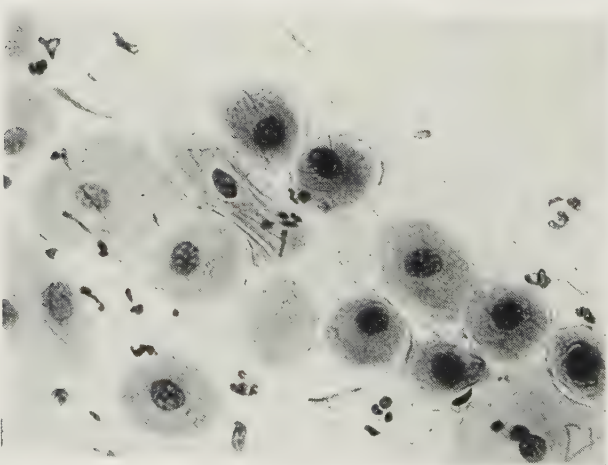


Abb. 9. Grad 2 (Atrophie
mittleren Grades). Charak-
teristisch sind die großen
runden Parabasalzellen mit
vesikulären Kernen; meist
Menopause (Vergrößerung
570)

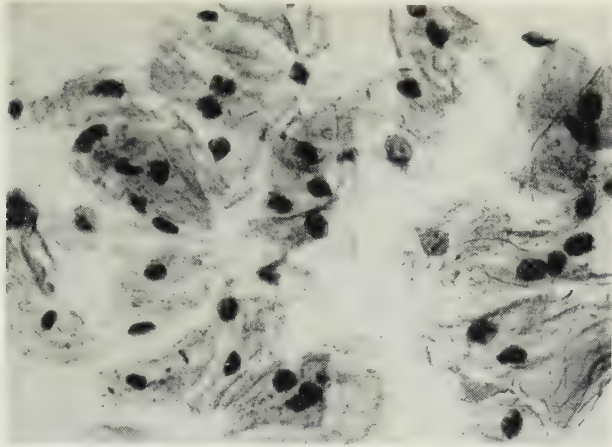


Abb. 10. Grad 3 (Intermediärzellen); meist beginnende Menopause (Vergrößerung 570)

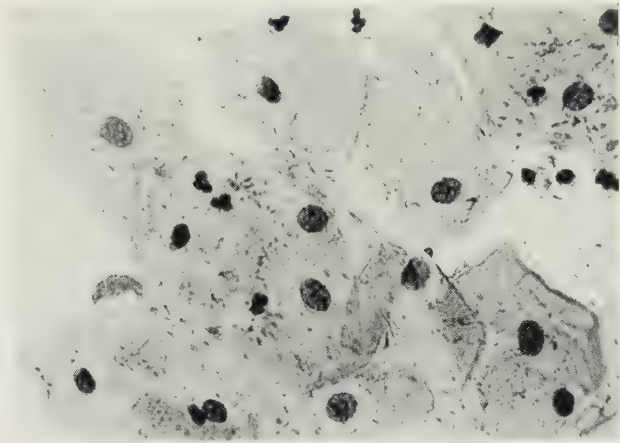


Abb. 11. Grad 3 (Zellen tiefer Superfizialschichten); meist beginnende Menopause (Vergrößerung 570)

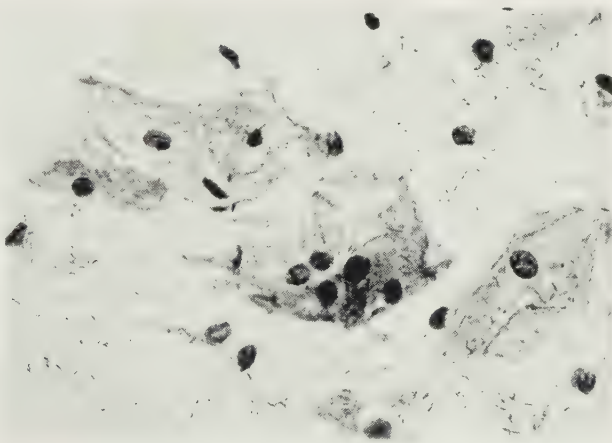


Abb. 12. Grad 3 Ly. Zytolyse bei Grad 3 (Anwesenheit von Vaginalbazillen) (Vergrößerung 570)

Bei den folgenden Graden 3—5 ist kein Hormonmangel, jedoch auch keine deutliche Hormonaktivität erkennbar. Es bereitet daher oft Schwierigkeiten, diese 3 Grade voneinander abzugrenzen. Dies gilt insbesondere für die Abstriche mit Zytolyse, welche bei allen 3 Graden bei Anwesenheit von *Bacillus vaginalis* (DÖDERLEIN) erfolgt. Wenn keine sichere Entscheidung getroffen werden konnte, verwandten wir die Bezeichnung 3/5.

Grad 3: wird meist in der Menopause gefunden. Es können Intermediärzellen (Abb. 10) oder Zellen der tieferen Superfizialschicht (Abb. 11) vorherrschen. Die Zellen dieses Grades sind durch gleichmäßige Form und zarte Anfärbung gekennzeichnet. Das Protoplasma ist basophil, die Kerne sind vesikulär.

Grad 3 Ly: (Abb. 12) Zytolyse bei Grad 3, Anwesenheit von Vaginalbazillen (Zytolyse in der Menopause).

Grad 4: Abstrich bei Gravidität. Die Navikularzellen der Intermediärzellschicht sind auf Grund der typischen Kahnform des basophilen Protoplasmas mit verdicktem Zellrand und exzentrisch gelagerten, meist vesikulären Kernen zu erkennen; sie kommen jedoch nur bei etwa 60 % der während der Gravidität entnommenen Abstriche vor, die übrigen sind nicht charakteristisch. In einzelnen Fällen fanden wir bei Bestehen einer Schwangerschaft ausgeprägte Östrogenwirkung (Grad 6 u. 7), ohne daß Störung der Gravidität vorlag oder eintrat.

Grad 4 Ly: Zytolyse bei Grad 4, Anwesenheit von Vaginalbazillen (Zytolyse in der Gravidität).

Grad 5: (Abb. 13) Man findet vorwiegend Zellen der tiefen Superfizialschicht mit vesikulären Kernen und basophilem Protoplasma; schwache Östrogenwirkung kann bei einzelnen Zellen (etwa 10 %) durch Kernpyknose und Azidophilie des Protoplasmas erkennbar sein. Dieser Grad wird vor allem in der späten Corpus luteum-Phase gefunden; der Protoplasmarand der Zellen ist dann häufig gefältelt.

Grad 5 Ly: Zytolyse bei Grad 5, Anwesenheit von Vaginalbazillen (bakterielle Zytolyse, WIED). Es ist bemerkenswert, daß die Zytolyse nur in der Corpus luteum-Phase erfolgt, in der Follikelphase jedoch ausbleibt. Dies beruht darauf, daß durch den Einfluß des Follikelhormons die Zellen zu kornifizierten Superfizialzellen ausreifen, welche widerstandsfähiger sind und durch den Vaginalbazillus nicht angriffen werden (WIED¹).

Die nun folgenden Grade 6—8 sind leicht zu erkennen. Bei ihnen tritt in zunehmendem Maße Östrogenwirkung durch Kernpyknose und Azidophilie des Protoplasmas in Erscheinung, wobei der Kernpyknose größere diagnostische Bedeutung beizumessen ist.

Grad 6: Östrogenwirkung bei etwa $\frac{1}{4}$ aller Zellen.

Grad 7: Östrogenwirkung bei etwa der Hälfte aller Zellen.

Grad 8: (Abb. 14) Östrogenwirkung bei etwa $\frac{3}{4}$ und mehr aller Zellen.

Es ist zu bemerken, daß bei Feststellung der Grade 6—8 nicht ein Abstrich aus der Follikelphase vorliegen muß; denn Kernpyknose und Azidophilie kommen auch in der frühen Corpus luteum-Phase vor. Auch im Klimakterium, vereinzelt selbst in der Menopause, kann starke Östrogenwirkung vorhanden sein.

Um einen Abstrich der Follikelphase zuordnen zu können, müssen noch weitere Kriterien vorhanden sein, z. B. solitäre Lagerung von Superfizialzellen ohne Fältelung der Protoplasmaränder (PAPANICOLAOU^{1,2}, SCHMITT). Dahingegen sprechen andere Merkmale, z. B. Gruppenbildung und Fältelung, für frühe Corpus luteum-Phase, während in der Menopause auch Zellen anderer Grade vorkommen können (SCHMITT), z. B. Parabasalzellen des Grades 2.

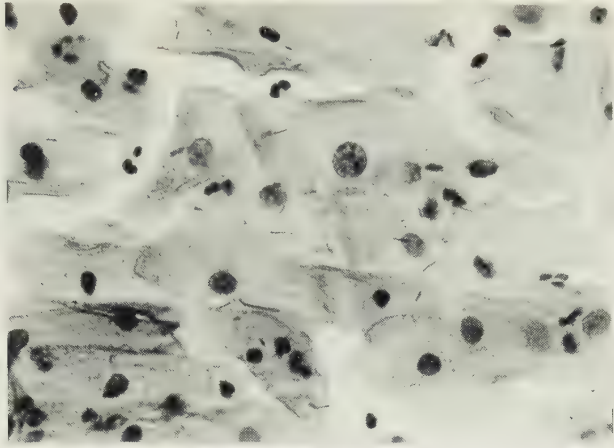


Abb. 13. Grad 5; späte Corpus-luteum-Phase (Vergrößerung 570)

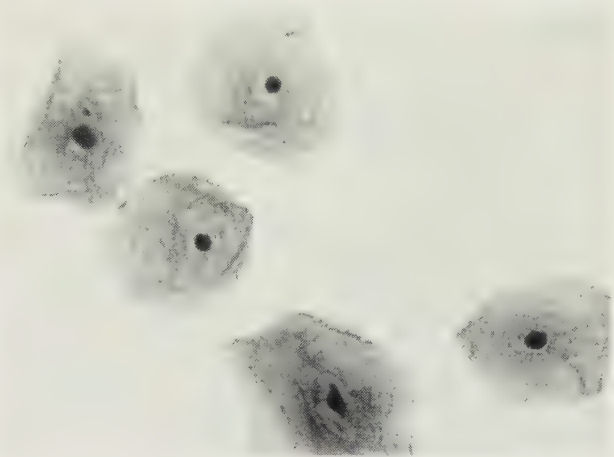


Abb. 14. Grad 8 (starke Östrogenwirkung), solitäre Lagerung, keine Fältelung der Zellränder; späte Follikelphase (Vergrößerung 570)

Konnte ein Zellabstrich der Grade 5 bzw. 6—8 der Corpus luteum- bzw. Follikelphase nicht eindeutig zugeordnet werden, so erfolgte keine Signierung hinter der Gradzahl. Stimmt der ermittelte Grad und die oben bezeichneten Kriterien jedoch mit der auf Grund der letzten Periode zu erwartenden Zyklusphase überein, wurde die Gradzahl in der Follikelphase mit dem Zeichen +, in der Corpus luteum-Phase mit dem Zeichen x versehen. Lag diese Übereinstimmung nicht vor, wurde hinter die Gradzahl ein Ausrufezeichen gesetzt.

7. Der Befund des gynäkologischen Abstrichs

Die Vornahme des Zellabstrichs nach PAPANICOLAOU und des nach GIEMSA gefärbten Trockenabstrichs ermöglicht es, die folgenden Aufschlüsse zu erlangen:

- a) Es wird ermittelt, ob bzw. in welcher Stärke Karzinomverdacht besteht (s. S. 15).
- b) Der Grad der Hormonaktivität bzw. des Hormonmangels wird bestimmt s. S. 17).

- c) Es wird eine Beurteilung ermöglicht, ob Hormonwirkung und Zyklusphasen übereinstimmen (s. S. 20)
- d) Die Anwesenheit normaler und pathogener vaginaler Mikroorganismen wird erkannt.
- e) Es wird ermittelt, ob bzw. in welchem Ausmaß vaginale Entzündung vorhanden ist.

Durch das von mir angewandte Verfahren können die eben aufgeführten Befunde mit äußerster Kürze bezeichnet und dann als „Befund des gynäkologischen Abstrichs“ zusammengefaßt werden. Dazu die folgenden Beispiele:

- I A 7 + = unverdächtiger Abstrich mit *Döderleinschen* Stäbchen, kräftige, phasengerechte Östrogenwirkung.
(z. B. 12. Zyklustag)
- I v 5 x = unverdächtiger phasengerechter Abstrich in der Corpus luteum-Phase.
(z. B. 20. Zyklustag) Es besteht Vaginitis geringen Grades
- II TV 8! = der Zellabstrich ist nicht ganz normal, jedoch stammen die Zellveränderungen mit Sicherheit von gutartigen Epithelveränderungen und sind wohl durch die vorhandene Trichomonaden-Kolpitis bedingt.
(z. B. 26. Zyklustag) Man findet starke Östrogenwirkung in der späten Corpus luteum-Phase. Es besteht also Verdacht auf Follikelpersistenz.
- I 2 = unverdächtiger Zellabstrich bei Atrophie mittleren Grades. Vaginalinhalt frei von Leukozyten und Bakterien.
(z. B. nach 5 Jahren Menopause)

Während der poliklinischen Sprechstunde wurde ein Behandlungsbuch geführt und in Spalte 1—6 folgendes vermerkt:

1. Laufende Nr. des Abstrichs (dieselbe Nummer für Zellabstrich und Trockenpräparat)
2. Datum
3. Name, Vorname, Geburtsjahr
4. Letzte Periode
5. Kolposkopischer Befund (ggf. Skizze)
6. Besondere Bemerkungen (klinische Diagnose, evtl. Hormonbehandlung bzw. Röntgenbestrahlung)
7. „Befund des gynäkologischen Abstrichs“

Nach Beurteilung der Abstriche, welche unter Außerachtlassung der Angaben zur Person und Anamnese der Patientin sowie ohne Kenntnis des kolposkopischen Befundes erfolgte, wurde der „Befund des gynäkologischen Abstrichs“ (Spalte 7) auf die Behandlungskarte der Patientin übertragen und neben dem kolposkopischen Befund vermerkt. Beide Befunde lagen dann bei Nachuntersuchungen vor.

8. Klassifizierung der epithelialen Veränderungen der Portio an Hand histologischer Schnitte

Bei Bearbeitung eines großen histologischen Materials ist es unumgänglich, die einzelnen Veränderungen zu bewerten und in Gruppen mit jeweils gleichartigen Befunden einzuordnen. Die dabei auftretenden Schwierigkeiten sind bereits aus der großen Anzahl der in der Literatur angegebenen Schemata ersichtlich (HINSELMANN⁸, TREITE, GLATTHAAR², WESPI², HELD¹, REAGAN u. a.).

Bei meinen Untersuchungen habe ich festgestellt, daß selbst hochgradige Epithel- atypien, insbesondere Zell- und Kernveränderungen, keineswegs beweisend für Karzinom sind, sondern auch gutartig sein können. Bei Karzinomen in frühen Stadien wurden hingegen häufig keine auffallenden Zell- und Kernatypien gefunden, dann wiesen jedoch andere Symptome auf malignes Wachstum hin. Auch Eindringen eines atypischen Epithels in das Bindegewebe ist nicht immer Kennzeichen eines Karzinoms, wie insbesondere durch die Untersuchungen von HAMPERL, KAUFMANN und OBER festgestellt worden ist.

Deshalb wurden zur Klassifizierung der histologischen Befunde 4 Klassen gewählt, in welche Epithelveränderungen je nach Grad der morphologischen Atypie eingereiht werden.

1. I Epith = normales Epithel
2. II Epith = geringe Abweichungen von der Norm
3. III Epith = mäßig starke Atypien
4. IV Epith = hoch- und höchstgradige Atypien

Entgegen der Mehrzahl der in der Literatur bereits angegebenen Klassifizierungen soll durch diese vier Klassen nicht in erster Linie ein sich steigernder Karzinomverdacht ausgedrückt werden, es sollen vielmehr die verschiedenen Grade der morphologischen Atypien gekennzeichnet werden, von denen angenommen wird, daß es sich um gutartige Veränderungen handelt.

Neben den verschiedenartigen Erscheinungsformen des Oberflächenepithels wurden in diese Klassen auch diejenigen Veränderungen eingereiht, bei welchen Eindringen des Epithels in das Bindegewebe vorlag und als gutartige Proliferation angesehen wurde. Die Zuordnung erfolgte, je nach Grad und Art des Eindringens, unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Zelltyps.

Auch wenn wir davon ausgehen, daß die vier bezeichneten Klassen lediglich gutartige Veränderungen umfassen, so kann, zumindest hinsichtlich des III Epith und IV Epith, ein Verdacht nicht völlig ausgeschlossen werden, da

1. Fehler bei der Beurteilung epithelialer Atypien unterlaufen können,
2. neben „III Epith“ bzw. „IV Epith“ bereits ein invasives Karzinom vorliegen kann, welches in histologischen Schnitten nicht erfaßt worden ist,
3. die Möglichkeit besteht, daß aus diesen Veränderungen ein Karzinom entstehen kann,
4. Fehlbeurteilung vorkommen kann, ob es sich um gutartige Proliferation oder karzinomatöse Invasion handelt.

Diese Klassifikation bezweckt in erster Linie Trennung der gutartigen Epithel- atypien von den Karzinomen. Auch TREITE sah in einer eindeutigen Abgrenzung der gutartigen von den bösartigen Epithelveränderungen die in jeder Hinsicht wichtigste Aufgabe der histologischen Untersuchungen.

Es ist jedoch in einzelnen Fällen unmöglich, bereits mit Sicherheit ein Karzinom zu diagnostizieren; andererseits können die Veränderungen so verdächtig sein, daß Einreihung in die Klasse „IV Epith“, welche noch gutartige Atypien kennzeichnen soll, nicht gerechtfertigt ist. Derartige Fälle wurden in eine Sonderklasse „starker Karzinomverdacht“ aufgenommen. Sie müssen durch ausgiebige Untersuchungen des histologischen und zytologischen Materials und Beobachtung des Verlaufs weiter geklärt werden.

Bei der Klassifizierung der histologischen Befunde wurden die Bezeichnungen „Carcinoma in situ“ oder „präinvasives“ bzw. „intraepitheliales Karzinom“ vermieden, da dadurch vielfach Veränderungen bezeichnet werden, welche in Wirklichkeit keine Karzinome sind. Ich habe aus Mikrophotographien verschiedener Autoren ersehen können, daß auch entzündungsbedingte Epithelatypien als „Carci-

noma in situ“ usw. beschrieben worden sind. Werden aber fraglich karzinomatöse Veränderungen als „Carcinoma in situ“ usw. bezeichnet, wird sowohl die weitere Suche nach der Morphologie früher Karzinomstadien als auch die Erforschung der Genese des Portiokarzinoms erschwert.

Ein Karzinom soll nur dann diagnostiziert werden, wenn mit Sicherheit ein maligner Tumor vorliegt, welcher unbehandelt zum Tode führt. Fragliche Veränderungen sollen abgegrenzt und als solche bezeichnet werden.

Andere Autoren haben ausgeführt, daß durch die Bezeichnung „Carcinoma in situ“ lediglich „potentielle“ Malignität (DYROFF⁴) bzw. „virtuell maligne Neoplasie“ gekennzeichnet werden könne (FEYTER). BÜNGELER schlägt vor, den Karzinombegriff ganz aus der Bezeichnung dieser atypischen Epithelveränderungen herauszulassen, und MARTIUS hält alle Bezeichnungen für diese hochgradig atypischen Gewebsveränderungen, die „Karzinom“ in positivem Sinne enthalten, für einen Mißgriff und für gefährlich. Auch BICKENBACH lehnt grundsätzlich ab, atypische Epithelveränderungen mit „Oberflächen-Karzinom“ bzw. „Carcinoma in situ“ usw. zu bezeichnen.

Die von mir angewandte Klassifizierung der histologischen Befunde soll nun zusammenfassend dargestellt werden; die entsprechenden Mikrophotographien werden bei der Besprechung der einzelnen Fälle vorgelegt werden.

I Epith: normales Epithel, locker geschichtet mit wabenartigen Zellgrenzen.

II Epith: geringgradige Abweichung von der Norm.

Besondere Erscheinungsformen:

1. II Sp Epith: ist in seiner ganzen Dicke oder vorwiegend aus Stachelzellen (*Stratum spinosum*) aufgebaut. Wabenartige Interzellularspalten, die Interzellularbrücken sind meist gut sichtbar.
2. II Sp Epith mit Zapfen: (wird meist bei der kolposkopisch ermittelten Felderung gefunden) Abb. 26.
3. II K Epith: Keratinschicht und *Stratum granulosum* an der Peripherie eines II Sp Epith (wird meist bei der kolposkopisch festgestellten Leukoplakie gefunden) Abb. 15.
4. II K Epith mit Zapfen: (wird bei Leukoplakie und bei einem Teil der „Felderungsbezirke“ gefunden) Abb. 17.

III Epith: mäßig starke Epithelatybie (kann auch als III Sp- bzw. III K Epith ohne bzw. mit Zapfen auftreten).

IV Epith: hoch- und höchstgradige Epithelatybie (kann auch als IV Sp- bzw. IV K Epith ohne bzw. mit Zapfen auftreten).

Starker Karzinomverdacht: Es könnte sich bereits um Karzinom handeln, jedoch kann die Diagnose nicht mit Sicherheit gestellt werden.

Karzinom: Es handelt sich mit Sicherheit um ein Neoplasma, welches unbehandelt in fortschreitendes destruktives Wachstum übergeht und zum Tode führt; die Ausdehnung des Karzinoms ist ohne Bedeutung. Karzinome in frühen Stadien werden als „frühe Karzinome“ bezeichnet.

Ist an der Portiooberfläche „III Epith“ bzw. „IV Epith“ histologisch gesichert worden, soll zumindest eine Zervixabrasio durchgeführt werden, bei „starkem Karzinomverdacht“ zumindest eine kegelförmige Exzision der Endozervix, da im Bereich der Zervix häufig weiteres Fortschreiten eines karzinomatösen Wachstums bzw. stärkere epitheliale Atypien festzustellen sind.

Neben den Fällen mit „starkem Karzinomverdacht“ bedürfen die Fälle mit IV Epith und III Epith wiederholter Kontrolluntersuchungen in Abständen von 3—6 Monaten. Die Fälle mit II Epith sind in längeren Abständen (6—12 Monate) zu kontrollieren, sofern die Zellabstriche unverdächtig sind.

II. Kapitel

Kolposkopisch atypische Befunde, unverdächtige Zellabstriche

Bei der Schilderung dieser ersten großen Gruppe meines Materials sollen vor allem die histologischen Befunde dargestellt werden, welche auf Grund atypischer kolposkopischer Befunde ermittelt wurden. Es ist zu betonen, daß die Zellabstriche bei sämtlichen Fällen dieses Kapitels II unverdächtig waren (Gruppe I und II). Anschließend wird auf die Genese der einzelnen kolposkopischen Symptome eingegangen werden.

1. Leukoplakie

a) Histologische Befunde bei Leukoplakie

Das kolposkopische Symptom Leukoplakie (L) wurde bei 98 Frauen festgestellt, bei 6 dieser Fälle bestand außerdem Felderung (F) an einem anderen Bezirk der Portio; bei 75 Fällen wurden die Bezirke exzidiert und in Stufenschnitten untersucht. Es wurde gefunden:

II K Epith bei 43 Frauen ($\sim 57\%$)

II K Epith mit Zapfen bei 20 Frauen ($\sim 27\%$)

Kein keratinisiertes Epithel bei 12 Frauen ($\sim 17\%$)

Es wurde also bei einer großen Anzahl der Fälle ($84\% + 10,5\%$) keratinisiertes — 16%

Epithel gefunden (Abb. 15), welches sich vom normalen durch Keratinschicht und Stratum granulosum unterscheidet. Die basalen Lagen bestehen meist aus Stachelzellen mit vesikulären Kernen und sind intensiver angefärbt als im normalen Epithel.

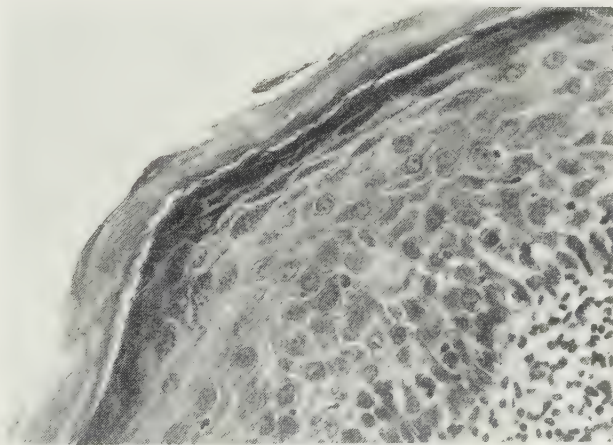


Abb. 15. Kolp.: Leukoplakie; Keratinschicht und Stratum granulosum an der Peripherie eines aus Stachelzellen aufgebauten Epithels ohne besondere Atypien (II K Epith) (Vergrößerung 330)

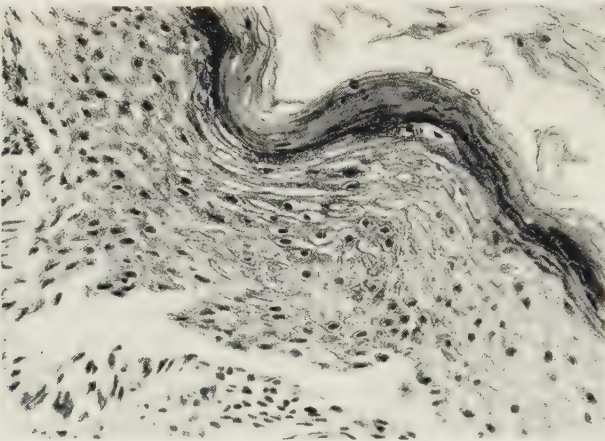


Abb. 16. Kolp.: Leukoplakie; keratinisiertes Epithel mit Varietät des Stratum spinosum (Vergrößerung 220)

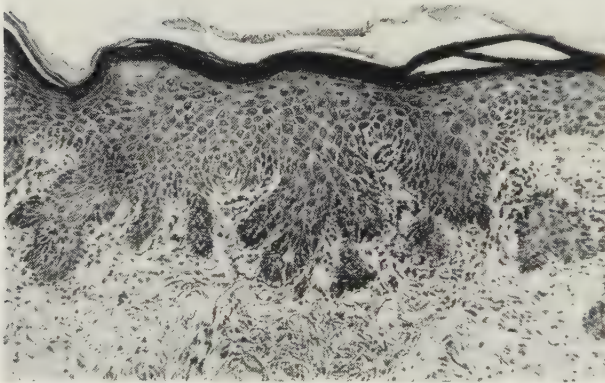


Abb. 17. Kolp.: Leukoplakie; keratinisiertes Epithel mit regelmäßigen Zapfen und „plastischem Stratum spinosum“ (Vergrößerung 130)

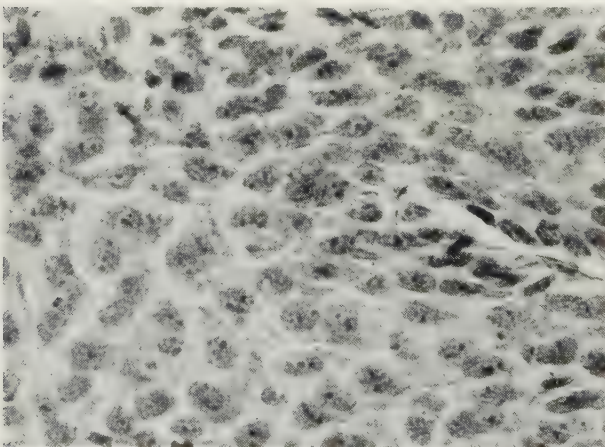


Abb. 18. „Plastisches Stratum spinosum“; vesikuläre Kerne mit 1—2 großen Nukleolen (Vergrößerung 650)

Dies ist am deutlichsten im Bereiche des Stratum granulosum zu erkennen, wo häufig Horizontalschichtung flacher, dicht übereinander gelagerter Zellen vorhanden ist.

Bisweilen findet man in den basalen Lagen des II K Epith anstelle von Stachelzellen Epithelzellen mit unscharfen Zellgrenzen, pyknotischen runden Kernen und etwas gekörntem Protoplasma (Abb. 16). Es handelt sich um eine Varietät des Stratum spinosum.

Bei einzelnen Fällen ist die Stachelzellschicht auffallend deutlich ausgebildet. Wir sehen dann scharf begrenzte Zellen mit gut erkennbaren Interzellularspalten. Die Zellen wirken plastisch, weil die zur Epithelbasis gelegene Zellhälfte häufig dunkler ist (Abb. 17). In diesem Bereich befinden sich auch die vesikulären Zellkerne, welche 1—2 große Nukleolen besitzen (Abb. 18). Dieser von mir als „plastisches Stratum spinosum“ bezeichnete Befund ist ein Symptom der Prosoplasie und zeigt deutliche morphologische Ähnlichkeit mit den Befunden bei der Stachelzellwucherung, der Akanthose, welche bei Condylomata acuminata zu beobachten ist (vgl. Abb. 49 u. 50).

Bei den 63 Fällen mit Leukoplakie und II K Epith bzw. II K Epith mit Zapfen stellte ich 10mal „plastisches Stratum spinosum“ fest, bei 5 dieser Fälle waren Trichomonaden nachweisbar.

Das II K Epith bedeckt häufig große Flächen der Portio, manchmal jedoch nur einen sehr kleinen Bezirk. Diese kleinen Keratinisationen wurden mehrmals über Bindegewebspapillen beobachtet (Abb. 19, Ausdehnung etwa 0,3 mm). Neben voll ausgebildetem II K Epith sieht man beim gleichen Fall oft rudimentäre Stadien, welche an isolierten Bezirken oder an den Übergängen von II K Epith zum normalen Epithel vorkommen. Man findet z. B. vermehrt Granula in den peripheren Schichten eines II Sp Epith. Diese Granula können auffallend groß sein und in weiten Abständen voneinander liegen. Es kann auch eine subperiphere, schmale, dunkel gefärbte Zone mit Verdichtung der flachen Zellen (Verdichtungszone) vorhanden sein mit einigen Granula in den peripheren Epithellagen. Bei einzelnen Fällen haben sich diese Granula bereits zu einem Stratum granulosum verdichtet, an der Peripherie kann Kernverminderung erkennbar sein. Ein fortgeschrittenes Stadium beim Vorgang der Keratinisierung liegt in der sog. Parakeratose vor, welche bei Anwesenheit kleiner Kerne in der Keratinschicht diagnostiziert wird, ferner beim Befund einer Keratinschicht mit darunter befindlicher Verdichtungszone anstelle eines Stratum granulosum.

Sowohl das II K Epith als auch das dazugehörige Bindegewebe zeigen meist keine kleinzellige Durchsetzung.

Manchmal sieht man an isoliertem Bezirk oder als Übergang zu dem gleichzeitig vorhandenen II K Epith an der Peripherie des Epithels eine auffallende Horizontalschichtung flacher, dicht übereinander liegender Zellen ohne Keratinisierung (Abb. 20 rechts). Diese „periphere Verdichtungszone“ kann bis zu zwei Drittel und mehr der peripheren Epithelschichten einnehmen.

Wie auf Seite 25 erwähnt, ermittelte ich neben 43 Fällen mit II K Epith 20 Fälle mit II K Epith mit Zapfen (Abb. 20). Bei einem dieser Fälle mit Leukoplakie besitzt das II K Epith regelmäßige Zapfen (Abb. 17), welche in dieser Form auch bei Felderung zu finden sind. Bei diesem Fall hatte eine vor 2 Jahren im Bereich einer Felderung durchgeführte Exzision II Sp Epith mit regelmäßigen Zapfen ergeben, so daß angenommen werden kann, daß in der Zwischenzeit Keratinisierung erfolgt ist.

Bei 12 Fällen mit Leukoplakie wurde histologisch kein keratinisiertes Epithel gefunden. Bei 8 dieser Fälle fand sich II Sp Epith bzw. II Sp Epith mit Zapfen; es kann also auch ohne Vorhandensein von Keratinisierung eine Leukoplakie in Erschei-

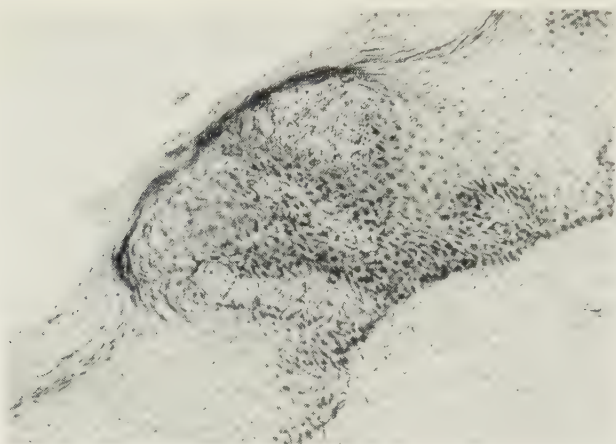


Abb. 19. Keratinisierung an sehr kleinem Bezirk über Bindegewbspapillen (Vergrößerung 120)

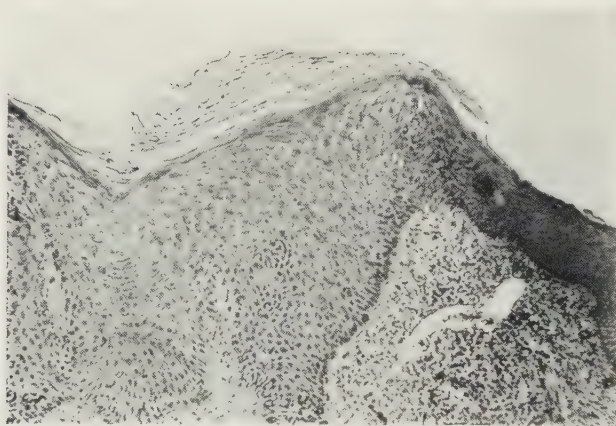


Abb. 20. Kolp.: Leukoplakie; links keratinisiertes Epithel mit Zapfen, rechts periphere Verdichtungszone mit Horizontalschichtung flacher Zellen (Vergrößerung 120)

nung treten, sie ist dann allerdings weniger deutlich sichtbar als bei Vorliegen von Keratinisierung (vgl. auch Fall 26 u. 27, S. 40).

b) Rückbildung von Leukoplakie

Bei 23 Frauen mit Leukoplakie wurde keine histologische Sicherung vorgenommen. Bei 8 dieser Frauen (davon 4 mit Trichomonaden-Kolpitis) war bei den Kontrollen Leukoplakie nicht mehr feststellbar. Die Rückbildung wurde bei 7 Frauen nach 6—18 Monaten, bei einer bereits nach einer Woche festgestellt.

Zur Frage der Rückbildung kolposkopisch atypischen Epithels sollen Nachuntersuchungen erwähnt werden, welche 8 Jahre nach Feststellung von Leukoplakie und Felderung durchgeführt wurden. Von insgesamt 135 bestellten Frauen sind 44 erschienen; in 4 Fällen waren inzwischen Exzisionen bzw. Uterusextirpationen vorgenommen worden, so daß nur 40 Fälle verwertbar waren. Von diesen waren bei 10 ($25\% + 24,8\%$ — $16,5\%$) kolposkopisch keine Atypien mehr feststellen. Die Portiooberfläche war jodpositiv; im einzelnen waren von 14 seinerzeit ermittelten Leukoplakien 4, von den 26 Felderungen 6 nicht mehr nachweisbar. Bei den Fällen, bei welchen

nach 8 Jahren noch ein atypischer Befund erhoben wurde, ergab die histologische Untersuchung II K Epith bzw. II Sp Epith mit und ohne Zapfen. Bei einem Fall mit Leukoplakie bestand ein frühes Karzinom (Fall 67 S. 120).

Der Prozentsatz der Rückbildung kolposkopisch atypischen Epithels entspricht etwa den Untersuchungsergebnissen von DIETEL und FOCKEN, welche in 23 % (von 319 Fällen) Rückbildung feststellten.

c) Vaginale Mikroorganismen und Entzündungen bei Leukoplakie

a) *Trichomonas vaginalis* bei Leukoplakie

Von den 98 Frauen mit Leukoplakie wurde bei 40 (40,8 %) *Trichomonas vaginalis* festgestellt und zwar bei 35 (37,5 %) durch eigene und bei 5 durch frühere Untersuchungen (vor 1952) in der Poliklinik.

Der Prozentsatz von 37,5 % ist hoch; denn ich habe bei allen übrigen Patientinnen der Poliklinik — trotz vieler Frauen mit Fluor — Trichomonaden lediglich in 15,5 % $+ 2,1 \frac{\text{‰}}{\text{‰}}$ (s. S. 10) nachgewiesen. Es besteht ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den beiden Prozentzahlen. Von den 63 Fällen mit histologisch gesicherter Keratinisierung (s. S. 25) wurden bei 27 (43 %) Trichomonaden gefunden, davon durch eigene Untersuchungen bei 22 (35 %).

Ich habe einen Fall nur dann als Trichomonaden-positiv gewertet, wenn bei eigenen Untersuchungen die Flagellaten entweder im Nativpräparat durch Eigenbewegung, durch Bewegung von Geißeln bzw. der undulierenden Membran oder in den nach GIEMSA gefärbten Präparaten durch ihre spezifische Anfärbung eindeutig erkennbar waren oder frühere Befunde von Ärzten der Poliklinik vorlagen, in welchen die Anwesenheit beweglicher Trichomonaden im Nativpräparat ausdrücklich vermerkt war.

Da früher Untersuchung auf Trichomonaden häufig unterlassen wurde, viele Frauen jetzt zum ersten Mal in unsere Behandlung kamen und schließlich der bei 1—2 Untersuchungen erhobene negative Befund die Anwesenheit von Trichomonaden nicht mit Sicherheit ausschließt — dazu bedarf es wiederholter, insbesondere postmenstrueller Abstrichkontrollen (DYROFF-MICHALZIK) — muß der Prozentsatz der Frauen mit Portioleukoplakien und gleichzeitigem bzw. früherem Trichomonadenbefall in Wirklichkeit höher sein.

Es sollen nun die Fälle mit Leukoplakie und bereits vor 1952 nachgewiesener Trichomonaden-Kolpitis aufgeführt werden.

FALL 1 49 Jahre

1937 Seit 6 Monaten gelblicher Ausfluß, Trichomonaden ++

1938 Trichomonaden ++, trotz wiederholter Behandlung

1941 wieder starker gelblicher Ausfluß, wiederholte Behandlung

1943 stark vermehrte eitrig Absonderung, Trichomonaden +, wiederholte Behandlung

1951 schaumiger Fluor, Trichomonaden +++

1953 Trichomonaden +, Kolposkopie: Leukoplakie

1954 Kolp. (Kolposkopie): erhabene Leukoplakie, daneben „weiße Stippchen“

Zyt. (Zytodiagnostik): I TC v

Hist. (Histologie): II K Epith

Dieser Fall ist insofern bemerkenswert, als Trichomonaden 17 Jahre lang nachgewiesen wurden.

FALL 2 53 Jahre

1937 Trichomonaden +, stationäre Behandlung wegen Trichomonaden-Kolpitis

1947 *Kolp.*: Leukoplakie vordere Muttermundslippe (Mm-Lippe)

1955 *Kolp.*: Leukoplakie vordere Mm-Lippe

Zyt.: I A

Hist.: II K Epith

FALL 3 55 Jahre

1950, 1951 Trichomonaden +, schaumig-gelblicher Fluor, Portio gerötet

1952 *Kolp.*: Leukoplakie und Felderung

Zyt.: I b

Hist.: II K Epith

FALL 4 48 Jahre

1940, 1944 Trichomonaden +, Fluor, Zervixpolyp (*Hist.*: o. B.)

1954 *Kolp.*: Leukoplakie bei 12^h, sonst weiße Stippchen

Zyt.: I A

Hist.: II K Epith

FALL 5 40 Jahre

1941, 1944, 1945 Trichomonaden +

1948 Fluor

1953 *Kolp.*: Leukoplakie

1954 *Kolp.*: Leukoplakie

Zyt.: I B

Hist.: II K Epith

FALL 6 46 Jahre

1944, 1950 Trichomonaden +, schaumig-gelblicher Fluor

1952 Trichomonaden ϕ

1954 Trichomonaden +

1955 *Kolp.*: kleine Leukoplakie bei 12^h, scharf begrenzt, jednegativ

Zyt.: I b

Hist.: II K Epith

FALL 7 52 Jahre

1937 Trichomonaden +, stationäre Behandlung wegen Trichomonaden-Kolpitis

1941 starker dünnflüssiger Fluor

1949 stark vermehrter eitriger Fluor

1952 Trichomonaden ϕ , massenhaft Leukozyten

Kolp.: Umwandlungszone (U)

1954 *Kolp.*: Leukoplakie

Zyt.: I B

Hist.: II K Epith mit Zapfen

FALL 8 40 Jahre

1950, 1951 Trichomonaden +

1954 (Aug.) *Kolp.*: Leukoplakie bei 12^h, sonst Umwandlungszone entzündlich verändert

Zyt.: I TV

(Okt.) *Kolp.*: Leukoplakie (bereits makroskopisch zu diagnostizieren)

Zyt.: I CV

Hist.: II K Epith mit Zapfen

1955 (Aug.) *Kolp.*: Leukoplakie

Zyt.: I A

Hist.: II K Epith

FALL 9 28 Jahre

1951 Trichomonaden +

1954 *Kolp.*: Leukoplakie

Zyt.: I TV

Keine Exzision, da Patientin nicht zur Nachuntersuchung gekommen ist.

Es folgen die Fälle, bei welchen vor 1952 Vaginitis diagnostiziert wurde; es liegen keine Angaben über Untersuchung auf Trichomonaden vor. Bei eigenen Untersuchungen wurden diese Flagellaten jetzt nachgewiesen.

FALL 10 33 Jahre

1942 *Spek.* (Spekulum): große zentrale Erosion; Verschorfung

1945 seit 1/4 Jahr verstärkter gelblicher Ausfluß; Vaginalhaut entzündlich gerötet, föditer Fluor: Gonokokken ϕ , massenhaft Leukozyten und Bakterien

1950 *Spek.*: etwas vermehrte schaumige Absonderung

1953 *Kolp.*: Leukoplakie, Trichomonaden +

Zyt.: I Tv

1954 *Kolp.*: Leukoplakie

Zyt.: I v

Hist.: II K Epith

FALL 11 43 Jahre

1945 *Spek.*: Vaginalhaut diffus entzündlich gerötet, eitriger Fluor; Kolpitisbehandlung

1947 *Kolp.*: Leukoplakie vordere Mm-Lippe

1955 *Kolp.*: erhabene Leukoplakie bei 12^h, flache Leukoplakie bei 9^h und 1^h, Trichomonaden +

Zyt.: II TV

Hist.: II K Epith mit plastischem Stratum spinosum

FALL 12 52 Jahre

Anamnese: seit einigen Jahren vermehrter Ausfluß, schon oft behandelt, kommt immer wieder

1954 *Kolp.*: Leukoplakie, Trichomonaden +
Zyt.: I TV
Hist.: II Sp Epith

FALL 13 33 Jahre

1940 etwas gelblicher Ausfluß

1952 während der letzten Jahre dauernd vermehrter Ausfluß, mehrmals behandelt.
 Trichomonaden +; Kolpitisbehandlung
Kolp.: Leukoplakie

1954 *Kolp.*: Leukoplakie
Zyt.: I B
Hist.: II K Epith

FALL 14 26 Jahre

1947 hochgradige Vaginitis

Kolp.: kleine Felderung vordere Mm-Lippe

1954 Trichomonaden +, Fluor

Kolp.: Leukoplakie bei 5^h, Felderung bei 10^h
Zyt.: I TFF
Hist.: II Sp Epith mit Zapfen

FALL 15 31 Jahre

1951 etwas weißlicher Ausfluß. *Spek.*: zervikaler Fluor

1954 seit langer Zeit ziemlich starker gelblicher Ausfluß
Kolp.: Leukoplakie bei 11^h, Trichomonaden +
Zyt.: I Tv
Hist.: II K Epith

Es folgen die Fälle, bei welchen frühere kolposkopische Untersuchungsbefunde keine Leukoplakie aufwiesen; danach sind Trichomonaden festgestellt worden; später dann auch Leukoplakien

FALL 16 49 Jahre

1953 Trichomonaden +, vermehrter eitrigter Fluor

Kolp.: Umwandlungszone, entzündlich verändert
Zyt.: I TV

1954 (Juli) Trichomonaden +

(Okt.) *Kolp.*: Leukoplakie (bereits makroskopisch erkennbar), Trichomonaden
 ϕ
Zyt.: I A
Hist.: II K Epith mit Zapfen

FALL 17 28 Jahre

- 1953 *Kolp.*: Umwandlungszone und Ektopie (E)
1954 Trichomonaden +, Kolpitisbehandlung
1955 *Kolp.*: kleine Leukoplakie bei 12^h, jodnegativ
 Zyt.: I A
 Gravidität, keine Exzision

FALL 18 49 Jahre

- 1953 *Kolp.*: Umwandlungszone
 Zyt.: I B
1953 Trichomonaden +
 Zyt.: I TV
1954 *Kolp.*: Leukoplakie bei 5^h und 2^h
 Zyt.: I a
 Hist.: II K Epith

FALL 19 31 Jahre

- 1953 Trichomonaden-Kolpitis
 Kolp.: Umwandlungszone
1954 *Kolp.*: Leukoplakie, daneben weiße Stippchen
 Zyt.: I TF
1955 *Kolp.*: keine Leukoplakie mehr zu sehen, Portio jodpositiv (Rückbildung der Leukoplakie)

FALL 20 36 Jahre

- 1953 Trichomonaden +
 Kolp.: Umwandlungszone
1954 (Jan.) *Kolp.*: Leukoplakie, Trichomonaden +
 Zyt.: I TV
 (Juli) *Kolp.*: keine Leukoplakie mehr zu sehen, Trichomonaden + (Rückbildung der Leukoplakie)
 Zyt.: I TV

FALL 21 23 Jahre

Dieser Fall ist insofern bemerkenswert, als hier Entstehung und Rückbildung einer Leukoplakie beobachtet wurden. Die 22 jährige Patientin wurde von uns bereits seit 3 Jahren wiederholt wegen äußerst therapieresistenter schwerer Trichomonaden-Kolpitis behandelt. Nachdem während eines Zyklus Einlagen (Achromycin) durchgeführt worden waren und Trichomonaden postmenstruell wieder festgestellt wurden, erfolgte im nächsten Zyklus Behandlung mit Sterosan-Puder (Dichloroxychinaldin). Postmenstruell sahen wir dann erstmalig eine erhabene, bereits makroskopisch erkennbare Leukoplakie, welche große Teile beider Mm-Lippen einnahm und sich nicht abwischen ließ. Im unverdächtigen Zellabstrich waren reichlich gelbe Keratinschollen vorhanden. Wir bestellten die Patientin in einer Woche (post menstruationem) zur Probeexzision, konnten dann und auch bei weiteren Kontrollen weder Leukoplakie

noch Keratinschollen nachweisen. *Kolp.*: Umwandlungszone, jodpositiv, Trichomonaden +.

Es ist anzunehmen, daß das kolposkopische Symptom Leukoplakie hier durch vorübergehende, starke Keratinbildung verursacht worden ist, welche möglicherweise mit der Einwirkung der chemischen Substanz in Zusammenhang steht.

Von den übrigen 19 Frauen mit Leukoplakie und Trichomonaden lagen keine früheren Befunde vor, oder sie zeigten keine Besonderheiten.

β) Vaginitis bei Leukoplakie

Von den 98 Fällen mit Leukoplakie (S. 25) wurde bei 12 Vaginitis ohne Trichomonaden (V) gefunden, und zwar bei 5 durch eigene Untersuchungen, bei 7 vor 1952. Bei den letztgenannten Fällen liegen keine Angaben vor, ob Untersuchungen auf Trichomonaden angestellt worden sind. Eine auch nur annähernd vollständige Erfassung früherer vaginaler Entzündungen ist praktisch unmöglich. Es sollen nur einige Fälle angeführt werden:

FALL 22 42 Jahre

1946 (Aug.) schon jahrelang starker Ausfluß, seit einigen Monaten bisweilen blutiger Ausfluß

Kolp.: Felderung bei 9^h, sonst Umwandlungszone und Ektopie

1946 (Dez.) *Kolp.*: nach Abklingen der Entzündung sieht man an der vorderen Mm-Lippe Leukoplakie und Felderung

1954 *Kolp.* Leukoplakie bei 12^h

Zyt.: I A

Hist.: II K Epith

FALL 23 50 Jahre

1946 Überweisung wegen Fluor und Vaginitis; schon jahrelang starker Ausfluß

1955 *Kolp.*: ausgedehnte Leukoplakie

Zyt.: I A

Hist.: II K Epith

FALL 24 43 Jahre

1944 Exzision, *Hist.*: papilläre Erosion mit starker Entzündung

1946 starker Ausfluß, Abstrich auf Gonorrhoe

Kolp.: 2 schmale Bezirke von Grund (G) bei 12^h

1954 *Kolp.*: Leukoplakie bei 12^h

Zyt.: I V

Hist.: II K Epith

FALL 25 46 Jahre

1946 starker Ausfluß

Kolp.: Umwandlungszone, stellenweise Entzündung

1955 *Kolp.*: Leukoplakie

Zyt.: I A

Hist.: II K Epith

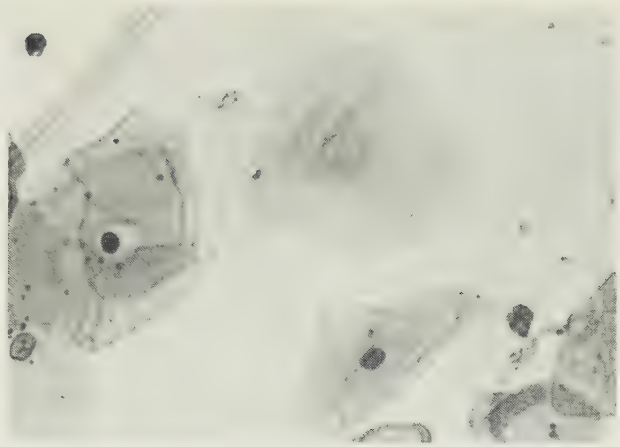


Abb. 21. Kolp.: Leukoplakie; Keratinschollen im Zellabstrich (Vergrößerung 740)

γ) Hefepilze (Candida) bei Leukoplakie

Von den 98 Fällen wurden Candida bei 7, bei 3 gleichzeitig Trichomonaden nachgewiesen.

d) Zellabstriche nach PAPANICOLAOU bei Leukoplakie

α) Keratinschollen

Wie in der Literatur beschrieben (PAPANICOLAOU², ZINSER¹), findet man bei Leukoplakie im Zellabstrich oft kernlose Epithelzellen, welche von der Keratinschicht abgeschilfert werden. Man muß zwischen gefärbten (gelb und rosa) und ungefärbten, blassen, kernlosen Epithelzellen unterscheiden. Bei Leukoplakie werden vorwiegend gefärbte, gelbe Keratinschollen gefunden (Abb. 21). Das Vorkommen dieser Keratinschollen wurde durch ein besonderes Signum bei der Beurteilung der Abstriche vermerkt. Vereinzelte Keratinschollen werden auch bei Nichtvorhandensein von Leukoplakie angetroffen. Bei 76 der 98 Frauen mit Leukoplakie (78 %) war deutliche Vermehrung erkennbar, im einzelnen:

+	bei 36 = 47 %
++	bei 30 = 40 %
+++	bei 10 = 13 %

Es wurde mit + deutliche Vermehrung der Keratinschollen, mit +++ massives Vorkommen mit Haufenbildung gekennzeichnet; man kann also bei vermehrtem Vorkommen bereits auf Grund des Zellabstrichs vermuten, daß Leukoplakie vorhanden ist.

β) Hormonaktivität und Altersverteilung bei Leukoplakie

Wir erkannten aus den Zellabstrichen der Fälle mit Leukoplakie oft deutliche Östrogenwirkung: Von den 98 Frauen wurde bei 57 (58 %) Grad 7 festgestellt. Da von einigen Patientinnen nur Abstriche aus der Corpus luteum-Phase vorlagen, dürfte der Prozentsatz in Wirklichkeit höher sein. Bei den 24 Patientinnen, welche 50 Jahre und älter waren, wurden folgende Funktionsgrade ermittelt:

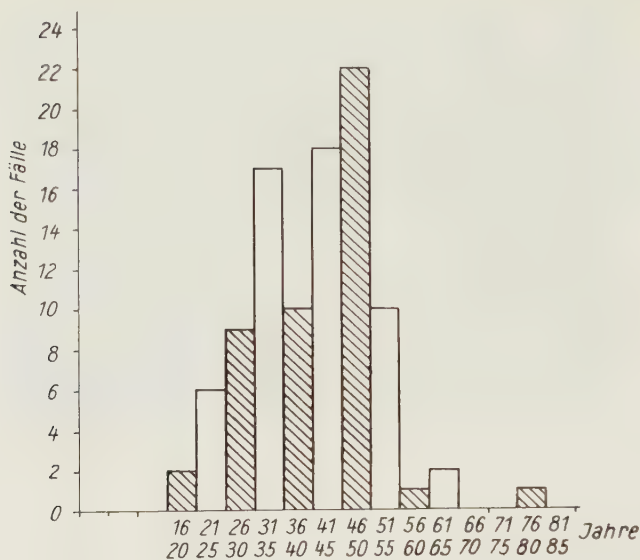


Abb. 22. Altersverteilung bei 98 Fällen mit Leukoplakie

	Grad	1	2	3	6	7
Frauen mit Leukoplakie über 50 Jahre		—	—	25	25	50 %
Kontrollfälle ohne Leukoplakie		12	22	30	26	10 %

Zum Vergleich wurden die Funktionsgrade bei 50 Frauen der gleichen Altersklasse ohne Leukoplakie angegeben. Es ist bemerkenswert, daß bei keiner Frau mit Leukoplakie atrophische Zellabstriche des Grades 1 und 2 gefunden wurden.

In diesem Zusammenhang ist die Altersverteilung bei den 98 Frauen mit Leukoplakie von Interesse (Abb. 22). Das durchschnittliche Alter $M \pm 3\sigma_M$ beträgt 40, 7 $\pm$ 3,24 Jahre. Nur 4 Frauen sind über 55 Jahre alt:

	Alter (Jahre)	Grad der Hormonwirkung	
1.	76	3/5	Pessarträgerinnen
2.	56	3/5	
3.	64	6	starker Descensus vag. et uteri; neben der Leukoplakie an der Portio besteht Pachydermie der vorderen Vaginalwand.
4.	64	7	hochgradige Trichomonaden-Kolpitis

e) Genese der Leukoplakie

Nachdem festgestellt wurde, daß bei einem hohen Prozentsatz der Frauen mit Leukoplakie Trichomonaden-Kolpitis besteht oder bestanden hat, will ich in den folgenden Abschnitten auf meine Beobachtungen bei dieser vaginalen Entzündung eingehen und dabei α) die kolposkopischen, β) die zytologischen und γ) die histologischen Befunde schildern, woraus sich dann Aufschlüsse über die Genese der Leukoplakie ergeben.

a) Kolposkopische Befunde bei Trichomonaden-Kolpitis

Zu Beginn dieser Ausführungen soll darauf hingewiesen sein, daß das normale Epithel der Portio transparent ist (GLATTHAAR²⁾). Diese Transparenz kann man selbst bei der verhältnismäßig schwachen Vergrößerung des Kolposkops veranschaulichen, wenn man bei der Jodprobe nur einen Bezirk anfärbt. Man sieht dann, daß der Jodanstrich sich an der Oberfläche einer transparenten Schicht befindet, so daß deutlicher Niveauunterschied zu dem rosa durchschimmernden Bindegewebe unterhalb des nicht angefärbten Epithels besteht. Bereits nach Betupfen mit Essigsäure-Alkohol (Acid. acetic. 2,0; Alkohol 70 % ad 100,0) wird die Transparenz z. T. aufgehoben; das Epithel wird etwas weißlich, atypische Bezirke kommen deutlicher zur Darstellung. Auch in akuten Stadien einer Kolpitis, insbesondere Trichomonaden-Kolpitis, ist die Transparenz des Epithels bereits vor Anwendung von Essigsäure-Alkohol gestört. Das Epithel ist etwas weißlich-trübe, eine Leukoplakie kann vorgetäuscht werden, da die Veränderungen manchmal an umschriebener Stelle lokalisiert sind und sich außerdem jodhell und nicht jodpositiv anfärben. Die auf Grund der Entzündung erweiterten Kapillarschlingen der Bindegewebspapillen sind als „rote Stippchen“ zu erkennen, welche bei Lokalisation an umschriebenen Bezirken fälschlich als „Grund“ bzw. „Felderung“ bezeichnet werden können.

Man sieht außerdem bei Trichomonaden-Kolpitis häufig gleichzeitig feine „weiße Stippchen“ und kann besonders bei tangentialer Betrachtung erkennen, daß sie sich jeweils oberhalb von Kapillarschlingen befinden.

Ich habe festgestellt, daß das kolposkopische Symptom „rote und weiße Stippchen“ für Trichomonaden-Kolpitis außerordentlich charakteristisch ist, so daß es geradezu einen Hinweis auf die Anwesenheit von Trichomonaden gibt. Dies wird dann meist durch das Nativpräparat bestätigt. Bei einigen der Fälle mit „roten und weißen Stippchen“ waren jedoch auch im Nativpräparat keine Trichomonaden festzustellen — dies kann der Fall sein, wenn kein Geißelschlag vorhanden ist, sondern nur langsame Wellenbewegung der undulierenden Membran abläuft — und erst das nach GIEMSA gefärbte Präparat zeigte dann, manchmal sogar zahlreiche, Trichomonaden. Bei Kolpitis ohne Trichomonaden können zwar auch „rote und weiße Stippchen“ gefunden werden; sie sind jedoch längst nicht so ausgeprägt. Nach Betupfen mit Essigsäure-Alkohol treten die Kapillarschlingen durch weitere Verminderung der Transparenz weniger hervor, während die weißen Stippchen deutlicher sichtbar sind. Da dann jedoch auch andere suprapapilläre Bezirke dieses Symptom zeigen, wurde der Befund „weiße Stippchen“ vor der Einwirkung von Essigsäure-Alkohol erhoben. Bei chronischen Trichomonaden-Kolpitis sah ich oft nur „weiße Stippchen“, welche — wie die Leukoplakie — bei der Jodprobe ungefärbt bleiben, also jodnegativ sind.

Vermehrtes Vorkommen von weißen Stippchen ergibt das Bild des von HINSELMANN^{1,3} beschriebenen „papillären Oberflächenreliefs“. Ich stellte bei 77 von 3000 Fällen „vermehrt weiße Stippchen“ an der Portiooberfläche fest und fand bei 48 (62 %) Trichomonaden. Der so gewonnene Eindruck, daß „vermehrt weiße Stippchen“ bei Anwesenheit von Trichomonaden häufiger vorkommen, konnte statistisch gesichert werden:

	vermehrt weiße Stippchen	weiße Stippchen nicht vermehrt
Trichomonaden +	48	417
Trichomonaden ϕ	29	2506

Aus dieser 4 Felder-Tabelle wurde mittels des T-Verfahrens ein T von 11,5 errechnet. Vereinbarungsgemäß gilt ein $T > 3$ beweisend für die geprüfte Behauptung; das Differenzenverfahren ergab das gleiche Ergebnis.

Bei den 77 Fällen mit „vermehrt weißen Stippchen“ befinden sich 13 gravide Frauen, davon 7 mit Trichomonaden. Da sich bei unserem gesamten Material (5000 Fälle) 300 schwangere Frauen befanden, wären bei den 77 Fällen insgesamt nur etwa 5 Schwangere zu erwarten gewesen, weshalb wir wie HINSELMANN den Eindruck gewannen, daß diese „vermehrt weißen Stippchen“ in der Gravidität häufiger vorkommen. Es läßt sich auch statistisch sichern, daß ein echter Unterschied zwischen schwangeren und nicht schwangeren Frauen mit „vermehrt weißen Stippchen“ besteht.

Das von HINSELMANN³ beobachtete gehäufte Auftreten dieser Veränderung bei Puellae dürfte in erster Linie auf Trichomonaden-Kolpitis zurückzuführen sein.

Von den 98 Fällen mit Leukoplakie wurden in 8 (davon 6 mit Trichomonaden) vermehrt weiße Stippchen festgestellt; bei einzelnen Fällen hatte ich den Eindruck, daß Leukoplakien durch Konfluieren dieser weißen Stippchen zustande gekommen sind.

β) Zellabstriche nach PAPANICOLAOU bei Trichomonaden-Kolpitis

Auf die Zellatypien bei Trichomonaden-Kolpitis soll hier nicht eingegangen werden. Es soll nur festgestellt werden, daß bei Trichomonaden-Kolpitis auch ohne gleichzeitig vorhandene Leukoplakie in 83 % kernlose, vorwiegend blasse Epithelzellen gefunden wurden. Oft sieht man noch den Schatten eines Kerns oder einen zentralen helleren Bezirk anstelle des Kerns. Ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen dieser kernlosen Superfizialzellen und den Zyklusphasen ist nicht erkennbar, da sie in Follikel- und Corpus luteum-Phase in etwa gleicher Anzahl vorhanden sind. Diese kernlosen, blassen, bisweilen aber auch rosa, bläulich oder gelblich gefärbten Epithelzellen werden aber nicht nur bei Trichomonaden-Kolpitis gefunden, wir sehen sie auch bei Kolpitis (V) und selbst in Abstrichen mit Döderleinschen Stäbchen, wo sie jedoch viel seltener auftreten. Dies ist aus der nächsten Tabelle zu ersehen, welche das Vorkommen von kernlosen, blassen Epithelzellen jeweils bei 200 Fällen zeigt:

	Tricho- Kolpitis (TV)	Kolpitis (V)	Kolpitis geringen Grades (v)	Vaginal- bazillen (A)	Menopause (Grad 1 u. 2)	Anzahl der Fälle
Ø	34	88	156	188	60	
+	104	84	38	12	132	
++	56	26	6	—	8	
+++	6	2	—	—	—	

Wir finden also diese kernlosen, meist blassen Epithelzellen am häufigsten bei Trichomonaden-Kolpitis; bei Kolpitis (V) und Kolpitis geringen Grades (v) nehmen sie laufend ab und erreichen ihren niedrigsten Wert bei dem entzündungsfreien vaginalen Inhalt mit vaginalen Bazillen. Auch mit Hilfe der Korrelationsrechnung ergibt sich ein enger Zusammenhang zwischen dem Grad einer vaginalen Entzündung und dem Auftreten dieser kernlosen Epithelzellen ($r = 0,59 + 0,06$;
— 0,08).

In der Menopause (Grad 1 und 2) treten sie wieder häufiger auf. Bei Gravidität werden sie sehr selten in den Abstrichen festgestellt, lediglich bisweilen bei Trichomonaden-Kolpitis. Es stellt somit die Anzahl dieser kernlosen blassen Epithelzellen

geradezu einen Indikator für das Ausmaß exogener, entzündungsbedingter Einflüsse dar; sie geben in den Zellabstrichen bei zahlreichem Vorkommen den wichtigsten Hinweis auf die Anwesenheit von Trichomonaden. Wir haben z. B. in einigen, bereits als negativ beurteilten Fällen auf Grund zahlreicher blasser Epithelzellen eine nochmalige Durchmusterung der nach GIEMSA gefärbten Präparate vorgenommen und dann vereinzelte, zuvor übersehene Trichomonaden gefunden.

Von PAPANICOLAOU¹ sowie von BECHTOLD und REICHER wurde bei Vorhandensein von Trichomonaden ein perinukleärer Hof in den Epithelzellen beobachtet. Wir fanden dieses Symptom nicht besonders häufig, erhielten jedoch oft einen Hinweis auf die Anwesenheit dieser Flagellaten durch angedeutet livide bzw. karminrote Tönung der azidophilen Superfizialzellen. Da Trichomonaden in nach GIEMSA gefärbten Präparaten sicher erkennbar sind, waren derartige Hinweise von geringer Bedeutung.

Ein weiteres, an Superfizialzellen feststellbares Symptom bei Trichomonaden-Kolpitis ist in der Literatur bereits mehrfach beschrieben. Es handelt sich um die Pseudoazidophilie (PAPANICOLAOU¹, ZINSER²), welche durch Azidophilie des Protoplasmas ohne gleichzeitig vorhandene Kernpyknose gekennzeichnet wird. Dadurch kann die Zyklusdiagnose erschwert werden. Darüber hinaus stellte AYRE¹ fest, daß das akute und subakute Stadium der Entzündung mit Steigerung der „echten Kornifikation“ verbunden sei, wenn auch die größere Anzahl der Zellen nur „pseudokornifiziert“ sei. Auch MACKENZIE¹ fand, daß Entzündungen mit Trichomonas vaginalis oft hochgradige Kornifikation verursachen. Nach BECHTOLD und REICHER zeigen die meisten Zellabstriche mit schweren Trichomonaden-Veränderungen einen Grad von Prosoplasie.

Ich sehe in dieser Pseudoazidophilie bzw. Kornifikation bei Trichomonaden-Kolpitis eine Epithelreifung zum Zwecke der Resistenzhöhung gegenüber äußeren, vor allem entzündungsbedingten Reizen. Die Zweckmäßigkeit eines derartigen Vorgangs wird augenscheinlich am Beispiel der Zytolyse durch die *Döderleinschen* Stäbchen, welche bei der in der Follikelphase normalerweise vorhandenen Kornifikation nicht eintreten kann, während bei den nicht kornifizierten Epithelzellen in der Corpus luteum-Phase hochgradige Auflösung des Protoplasmas erfolgt, so daß zahlreiche isolierte Kerne auftreten.

In gleicher Weise wie Pseudokornifikation und Kornifikation betrachte ich auch das bei Entzündungen, insbesondere bei Trichomonaden-Kolpitis festgestellte, gehäufte Auftreten von kernlosen Superfizialzellen als Zeichen prosoplastischer Ausreifung, welche auf Grund des entzündungsbedingten Reizes zum Zwecke der Resistenzhöhung zustande kommt; im Gegensatz zur Zytolyse bleibt das Protoplasma nach Kernschwund erhalten.

γ) Histologische Befunde bei Trichomonaden-Kolpitis und Genese der Leukoplakie

Die histologischen Befunde bei Trichomonaden-Kolpitis können sehr verschiedenartig sein. Bei vielen Fällen werden keine morphologischen Veränderungen festgestellt. Auch bei Exzisionen aus Bezirken mit den kolposkopisch erkannten „weißen Stippchen“ finden wir oft keine besonderen histologischen Veränderungen, so daß anzunehmen ist, daß es sich oft nur um gestörte Transparenz suprapapillärer Epithelbezirke handelt. Bei anderen Fällen erkennt man hingegen kleine Erhebungen an der Epitheloberfläche und kleinzellige Durchsetzung der äußersten Epithelschichten (Abb. 23); es ist bemerkenswert, daß sich solche Bezirke oft über Papillen des Bindegewebes befinden. Außerdem liegt hier, insbesondere in den peripheren Epithelschichten, nicht normales Plattenepithel mit wabenartigen Zellgrenzen, sondern weitgehend aus Stachelzellen aufgebautes Epithel vor, welches nach meiner Klassifizierung als II Sp Epith bzw. II Sp Epith mit Zapfen bezeichnet wird.

Ich betrachte dieses Auftreten eines spinozellulären Epithels als Reaktion des Epithels auf Entzündung. Das akute Stadium einer Entzündung im Epithelbereich wird in den meisten Fällen durch virulente Keime des Vaginalinhalts bewirkt; für die Lokalisation dieser häufig an umschriebenen Bezirken deutlicher als in der Umgebung ausgeprägten Entzündung spielen neben der Intensität des Kontaktes mit infektiösem Material, z. B. mit infiziertem Zervixschleim, sicherlich auch Resistenzschwankungen des Epithels eine Rolle. Den Trichomonaden kommt als Erreger der Kolpitis besondere Bedeutung zu. Man kann bei Anwesenheit von Trichomonaden neben unverändertem Epithel alle Grade der Entzündung finden, z. B. geringe leukozytäre Durchsetzung der oberflächlichen Epithelschichten (Abb. 23) oder starke Entzündung (Abb. 24), bisweilen aber auch völlige Zerstörung des Epithels mit tiefer, entzündlicher Durchsetzung des Bindegewebes; es können auch hochgradige Epithelatypien vorkommen. Wenn die Entzündung abklingt oder sich bei chronischer Infektion allmählich ein Gleichgewichtszustand zwischen Organismus und Infektionserreger ausbildet, kommt es zu Reaktion bzw. Regeneration. Das Resultat ist dann aber nicht normales Epithel, sondern aus Stachelzellen aufgebautes, ein Sp Epith. Waren im Stadium der akuten Entzündung keine besonderen Epithelatypien vorhanden, kommt II Sp Epith, andernfalls auch III Sp Epith bzw. IV Sp Epith zustande. Da bei akuter Entzündung häufig entzündungsbedingte Epithelproliferationen in das Bindegewebe vorhanden sind, besitzt das Sp Epith oft plumpe Zapfen.

Dies ist z. B. bei den beiden nächsten Fällen zu beobachten:

FALL 26 30 Jahre

In den Jahren 1947, 1948 und 1950 wurde wiederholt Behandlung wegen Trichomonaden-Kolpitis durchgeführt. 1955 ist im Kolposkop ein weißlicher, jodnegativer, scharf umschriebener Bezirk zu sehen; Leukoplakie kann nicht mit Sicherheit diagnostiziert werden. Histologisch findet sich II Sp Epith mit Zapfen, welches an der Peripherie Granula aufweist.

FALL 27 17 Jahre

Die vor kurzem noch vorhandenen Trichomonaden sind nach Behandlung nicht mehr nachzuweisen. Kolposkopischer Befund wie bei Fall 26. In den histologischen Schnitten ist das Bindegewebe von unregelmäßig gestalteten, spinozellulären Epithelproliferationen durchsetzt (Abb. 25). In den peripheren Lagen findet man Granula in lockeren Verbänden. Es handelt sich um einen Zustand nach entzündungsbedingter Epithelproliferation.

Bei Nachuntersuchung 3 Jahre später wird der noch in etwa gleicher Ausdehnung vorhandene, jodnegative Bezirk bereits als Leukoplakie angesprochen; *Hist.*: die spinozellulären Wucherungen sind bedeutend geringer als beim Vorbefund und außerdem aufgelockert; im Zentrum der Zapfen und an der Peripherie des Epithels sind z. T. wabenartige Zellgrenzen vorhanden. Man hat den Eindruck, daß das II Sp Epith mit Zapfen in Rückbildung begriffen ist.

Wir finden also nach Trichomonaden-Kolpitis ausgedehnte spinozelluläre Proliferationen, welche im Kolposkop den Eindruck einer angedeutet sichtbaren Leukoplakie erwecken. Im Laufe der Jahre kann es in einzelnen Fällen zu Rückbildung der Zapfen und Ausbildung normalen Epithels kommen.

Auf Grund meiner Untersuchungen bin ich der Auffassung, daß dieses nach Entzündung entstandene II—IV Sp Epith ohne bzw. mit Zapfen im allgemeinen zu Prosoplasie und Keratinisierung neigt. Diese bildet sich in einzelnen Fällen aus, kann als Leukoplakie festgestellt werden und auch nach völligem Abklingen der Entzündung bestehen bleiben.

Abb. 23. Trichomonaden-Kolpitis; oberflächliche Entzündung über Bindegewebspapillen (Vergrößerung 100)



Abb. 24. Trichomonaden-Kolpitis; starke Entzündung (Vergrößerung 145)

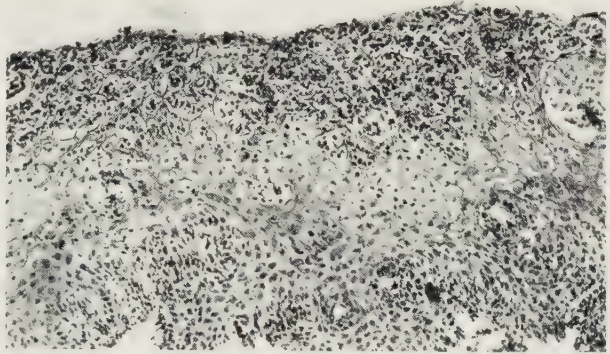
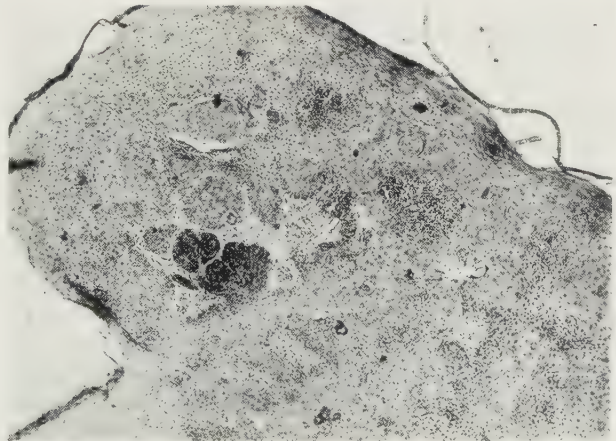


Abb. 25. Gutartige spinözelluläre Epithelproliferation (nach Trichomonaden-Kolpitis) (Vergrößerung 55)



Für meine Auffassung, nach welcher Entzündung zu Keratinisierung führen kann, sprechen auch die histologischen Befunde; denn man kann feststellen, daß die Entzündung an verschiedenen, manchmal sogar benachbarten Bezirken der Portio verschiedene Stadien aufweist. Derartige Schnitte, in welchen neben akut entzündlichen Veränderungen bereits Abklingen der Entzündung, z. B. durch Rückgang der leukozytären Durchsetzung, feststellbar ist, sind von besonderer Bedeutung, weil durch sie Aufschlüsse über die Morphologie des nach Entzündung regenerierten Epithels zu erhalten sind; man findet nämlich an den Bezirken mit geringerer Entzündung Sp Epith bzw. Sp Epith mit Zapfen, weiterhin die als Rudimentär- bzw. Vorstadien einer Keratinisierung beschriebenen Veränderungen oder bereits völlig ausgebildete Keratinisation. An derartigen Bezirken kann bisweilen auch eine periphere Verdichtungszone mit Horizontalschichtung flacher Zellen vorkommen, welche sich gleichfalls als Reaktion auf einen entzündungsbedingten Reiz zum Zwecke der Resistenz-erhöhung ausgebildet haben dürfte.

Da bei Leukoplakien, welche große Bezirke der Portiooberfläche einnehmen, bereits weitgehende Regeneration erfolgt ist, werden akut entzündliche Veränderungen selten gleichzeitig gefunden; dies gilt insbesondere für Leukoplakien bei unverdächtigen Zellabstrichen. Wir werden später bei der Schilderung der auf Grund verdächtiger Zellabstriche ermittelten Epithelotypen, welche häufig durch Entzündung, insbesondere Trichomonaden-Kolpitis, verursacht werden, oft Übergänge von epithelialen Atypien zu bereits keratinisiertem Epithel bzw. Rudimentärstadien der Keratinisierung finden. Es sei erwähnt, daß die Keratinisierung dann meist nur an kleinen Bezirken ausgebildet ist, so daß sie der Erkennung durch das Kolposkop entging.

Der Vorgang der Keratinisierung ist m. E. eine prosoplastische, jedoch überschießende Reaktion auf die Entzündung und mit Keloid- oder Schwielenbildung vergleichbar. Der Vorgang ist zweckmäßig, da Ausreifung und Prosoplasie als Kornifikation und Keratinisierung erhöhten Schutz gegen bakterielle Einflüsse bieten.

Die Tendenz zu Prosoplasie und Keratinisierung wird bereits im akuten bzw. subakuten Stadium der Entzündung in den Zellabstrichen durch Pseudokornifikation bzw. Kornifikation und Vermehrung der kernlosen Superfizialzellen, im Kolposkop durch Ausbildung weißer Stippchen angezeigt. Es ist anzunehmen, daß den suprapapillären Bezirken, an welchen diese weißen Stippchen auftreten, Bedeutung für die Entwicklung der Keratinisation zukommt. Hier fanden sich oft stärkere Entzündung als in der Umgebung (Abb. 23), bisweilen auch kleine umschriebene Keratinisationen (Abb. 19).

Außerdem kann bei dem Vorgang der Keratinisierung die Östrogenwirkung beteiligt sein; dafür würde auch die Altersverteilung sprechen, welche bei den Frauen mit Leukoplakie festgestellt wurde (s. S. 36).

Über die Genese der Leukoplakie haben sich nur wenige Autoren geäußert. VON FRANQUÉ¹ sieht in der Leukoplakie der Vagina eine durch chronische Entzündung entstandene, atypische Epithelwucherung mit starker Tendenz zur malignen Entartung. Von THOMPSON werden Lues und Gonorrhoe als ätiologisch angeführt. Nach HINSELMANN³ waren von 43 Leukoplakien 4 durch Lues bedingt; die auf Abb. 69 (Handbuch d. Gynäk. Veit-Stöckel VI/1 S. 916) dargestellten „Leukoplakoiden, fast sicher syphilitische Veränderungen der hinteren Mm-Lippe“ stimmen weitgehend mit den von mir bei Trichomonaden-Kolpitis beschriebenen „weißen und roten Stippchen“ überein. Auch Abb. 1 (Zbl. Gynäk. 52 : 283, 1928) „Entzündete Ektopie mit leukoplakischer Veränderung“ gleicht der Leukoplakie meines Falles 21 (S. 33), welche nach Behandlung einer Trichomonaden-Kolpitis auftrat und sich in einer Woche zurückbildete. Auch Bilder wie Abb. 3 (S. 285 derselben Veröffentlichung) „Die Leuko-

plakie ist infolge der antisypilitischen Kur abgeheilt, papilläres Oberflächenrelief“ sind häufig bei chronischen Trichomonaden-Kolpitis zu sehen; ich würde dieses Bild als „vermehrt weiße Stippchen“ bezeichnen. Bei „Einem weiteren Fall mit syphilitischen Veränderungen an der Portio“ (Zbl. Gynäk. 52 : 412, 1928) hat sich nach HINSELMANN eine Leukoplakie genau so entwickelt, wie von mir bei Trichomonaden-Kolpitis beobachtet. Es habe an der vorderen Mm-Lippe Leukoplakie (*Hist.*: II K Epith nach meiner Klassifizierung), an der hinteren Mm-Lippe ungewöhnlich starke Entwicklung von Kapillaren bestanden. Im Laufe der Beobachtung seien auch hier weiße Stippchen und schließlich weiße Flecken aufgetreten, die den Flecken der vorderen Mm-Lippe glichen.

Die Übereinstimmung der von HINSELMANN³ vorwiegend auf Lues zurückgeführten mit den von mir bei Trichomonaden-Kolpitis beobachteten Veränderungen ist auffallend. Lues war bei meinen Fällen auszuschließen.

An anderer Stelle (Z. Geburtsh. 101 : 142, 1932) erwähnt HINSELMANN, er habe bei einer Anzahl von Fällen intensive, langdauernde, rezidivierende entzündliche Schleimhautveränderungen jahrelang kolposkopisch festgestellt, plötzlich seien neben diesen Veränderungen oder nach subjektiver und auch objektiver Heilung der Kolpitis Leukoplakien nachweisbar gewesen; dadurch sei er in der Auffassung bestärkt worden, daß der Entzündungsprozeß für die Entstehung der Leukoplakie verantwortlich gemacht werden müsse.

In diesem Zusammenhang müssen die Untersuchungen über die Häufigkeit des kolposkopisch atypischen Epithels bei den Puellae publicae von BANDILLA und GÜNTHER erwähnt werden, welche bei 73 Fällen 8 Leukoplakien, 9 Felderungen, 6 Grundbezirke und 4 sonstige Atypien, also in 37 % kolposkopisch atypisches Epithel, feststellten, welches bei ihrem gewöhnlichen Krankenmaterial nur in 3—5 % gefunden wurde. Sie führen dieses häufige Auftreten des kolposkopisch atypischen Epithels auf die unphysiologische Beanspruchung der Schleimhaut durch mechanische, chemische und chronisch entzündliche Reize zurück. Auch HINSELMANN³ stellte von 14 Leukoplakien 4 bei Puellae fest.

Es ist zu bemerken, daß bei Prostituierten häufig Trichomonaden gefunden werden. H. BAUER hat 2937 Fälle aus der Literatur zusammengestellt, von denen Trichomonaden bei 1105 = 37,6 % nachgewiesen wurden. BEDOYA fand Trichomonaden bei 73,3 % von 30 Prostituierten.

TREITE hält es für möglich, daß bei der Verhornung des Portioepithels eine entwicklungsgeschichtlich bedingte Fehldifferenzierung vorliegt, bei welcher das Müller'sche Epithel inselartig an der Portiooberfläche erhalten bleibe und die Pluripotenz dieses Epithels eine prosoplastische Ausdifferenzierung zum verhornenden Plattenepithel ermögliche. CRAMER glaubt, daß Portioleukoplakien infolge einer A-Hypovitaminose auftreten. PAPANICOLAOU² hingegen ist der Ansicht, daß der keratinisierte Typ des Portioepithels wahrscheinlich durch den Reiz äußerer Faktoren verursacht werde. Keratosis werde fast ausschließlich bei Portioprolaps gefunden; da Keratinisierung und Kornifikation eine protektive Funktion erfüllen, könne ihre Lokalisation an der Oberfläche des Plattenepithels als nützliche Adaptation angesehen werden. BECHTOLD und REICHER führen aus, daß im Rahmen der epithelialen Veränderungen durch Trichomonaden (s. S. 96) Ausreifung an der Oberfläche mit Keratinbildung vorkommen könne.

Nach R. MEYER⁴ ist es bemerkenswert, daß außer entzündlichen Erkrankungen chronische Reize, welche z. B. durch Pessare und Reibung bei Prolaps verursacht werden, ohne Infektion zur Prosoplasie führen. ANDERES und WESPI fanden relativ häufig Verhornungserscheinungen mit Leukoplakie bei Prolaps infolge von Austrocknung oder mechanischen Einflüssen.

Auch bei meinen 98 Fällen mit Leukoplakie befanden sich 5 Fälle mit Prolaps bzw. hochgradigem Descensus:

	Alter (Jahre)		Grad der Hormon- wirkung	Hist. Befund
1.	76	Pessarträgerin	3/5	II K Epith
2.	56	Pessarträgerin	3/5	II K Epith
3.	64	hochgradiger Descensus vaginae, Pachydermie der Vaginalwand	6	II K Epith
4.	53	hochgradiger Descensus vaginae	6	II K Epith mit Parakeratose
5.	49	Partialprolaps der Vagina	6	II K Epith

Wir sehen, daß trotz des hohen Alters bei 3 Fällen immer noch Hormonwirkung erkennbar ist; selbst bei der 76 jährigen Pessarträgerin wurde Grad 3/5 und kein atrophischer Zellabstrich festgestellt. Obwohl bei keinem dieser Fälle Trichomonaden nachzuweisen waren, kann auch hier ein zusätzlicher Einfluß einer vaginalen Entzündung auf die Entstehung der Leukoplakie nicht völlig ausgeschlossen werden, zumal bei Pessarträgerinnen fast immer Kolpitis besteht. Das II K Epith unterschied sich nicht von dem der übrigen Fälle mit Leukoplakie.

R. MEYER⁴ nimmt an, daß in einzelnen Fällen seines Materials Röntgenbestrahlungen zu Prosoplasie geführt hätten. Bei einem meiner Fälle wurde Leukoplakie 5 Jahre nach kombinierter Radium-Röntgenbestrahlung wegen Portio-Karzinom festgestellt; kein Rezidiv, Trichomonaden: negativ, II K Epith, im Zellabstrich deutliche Östrogenwirkung (Grad 7).

Es sei hier erwähnt, daß sich nach HALBERSTÄDTER auch die Schädigungen der äußeren Haut durch Röntgenstrahlen als diffuse Hyperkeratosen und zirkumskripte Keratosen bemerkbar machen und schließlich zum Karzinom führen. Das gleiche gelte für Lichtstrahlen (Xeroderma pigmentosum, Seemannshaut). POTH hat festgestellt, daß von 1124 Hautkarzinomen 93 % am Kopf lokalisiert waren (vorwiegend Schläfe, Wange, Stirn, Nase) und nur 7 % am übrigen Körper, aber auch meist an unbedeckten Stellen.

Nach REDI fanden sich bei allen „Fogu Aintru“-Rauchern (Sardinische Schafhirten, welche die Gewohnheit haben, die Zigarren mit dem umgekehrten Ende zu rauchen) Leukoplakien des harten Gaumens. Es komme zur Verdickung der Schleimhaut, später zu Keratinisation und Bildung von Hornperlen, noch später zur Invasion der Veränderungen bis in die tieferen Gewebsschichten. Eine maligne Entartung der Leukoplakie sei bei älteren Personen wiederholt beobachtet worden; als karzinogene Faktoren kämen die langdauernde Einwirkung der Hitze und der Tabakteer in Betracht.

DEELMANN stellte bei der Histogenese des Teerkrebses der Maus fest, daß im Laufe der Teerbehandlung die rosa gefärbte Mäusehaut immer weißer und undurchscheinender wurde. Histologisch sah er starke Verdickung der Keratinschicht und Auftreten eines Stratum granulosum, welches bei der normalen Mäusehaut nur angedeutet vorhanden ist. In diesem Zusammenhang sei auf Fall 21 (S. 33) verwiesen, bei welchem das vorübergehende Auftreten von Leukoplakie und zahlreichen Keratinschollen nach Einwirkung einer chemischen Substanz beobachtet wurde.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß Leukoplakien vorwiegend exogen bedingt sind; die Mehrzahl der Portioleukoplakien dürfte auf vaginale Infektion, insbe-

sondere Trichomonaden-Kolpitis, zurückzuführen sein. Dafür sprechen meine Beobachtungen, die im folgenden noch einmal zusammengefaßt werden:

1. Es wurde statistisch gesichert, daß Trichomonaden bei Frauen mit Leukoplakie häufiger nachzuweisen sind (s. S. 29).
2. Es wurden Fälle beobachtet, bei denen frühere kolposkopische Untersuchungsbefunde keine Leukoplakie aufwiesen; danach sind Trichomonaden festgestellt worden, später dann auch Leukoplakien (s. S. 32).
3. Man findet in histologischen Schnitten neben akut entzündlichen epithelialen Veränderungen Bezirke, an welchen bereits Abklingen der Entzündung feststellbar ist; an diesen Bezirken kann schon Keratinisierung ausgebildet sein.
4. Die Tendenz zu Prosoplasie und Keratinisierung wird bereits im akuten bzw. subakuten Stadium der Entzündung in den Zellabstrichen durch Pseudoazidophilie bzw. Kornifikation und Vermehrung der kernlosen Superficialzellen, im Kolposkop durch Ausbildung weißer Stippchen angezeigt.

2. Felderung

Die weißlich gefärbten, polygonalen Felder werden durch feine rote Linien begrenzt. Nach Betupfen mit Essigsäure-Alkohol tritt die weiße Färbung der Felder intensiver hervor, während die begrenzenden Blutgefäße undeutlicher sichtbar sind, weil weitere Störung der Transparenz des Epithels erfolgt. Es ist deshalb erforderlich, die kolposkopische Betrachtung der Portio zunächst vor Einwirkung von Essigsäure-Alkohol vorzunehmen, zumal der Verlauf der Kapillaren von großer Bedeutung für die Äußerung eines Karzinomverdachts sein kann. Bei der Jodprobe (Jod. pur. 1,0; Kal. jodat. 2,0; Aq. dest. ad 100,0) bleibt der Felderungsbezirk jodnegativ.

a) Unverdächtige histologische Befunde bei Felderung (I Epith und II Epith)

Felderung bei unverdächtigen Zellabstrichen (Gruppe I u. II) wurde in 62 Fällen festgestellt. Bei 53 wurde Exzision mit histologischer Untersuchung (Stufenschnitte) durchgeführt. Dabei ergab sich

II Sp Epith mit Zapfen bei 28 Frauen,	(53 %)
davon 8 mit regelmäßiger Zapfenbildung (z. B. Abb. 26)	
II K Epith mit Zapfen bei 18 Frauen,	(34 %)
davon 4 mit regelmäßiger Zapfenbildung (z. B. Abb. 17)	
kein charakteristisches Epithel bei 4 Frauen	(7 %)
histologische Atypien bzw. Karzinom bei 3 Frauen	(6 %)

Es ist bemerkenswert, daß auch bei Felderung — wie bereits bei Leukoplakie beobachtet — ein vorwiegend aus Stachelzellen aufgebautes Epithel gefunden wird. Dies ist an den Übergängen zum normalen Epithel, welche meist an scharfer Grenze stattfinden, deutlich sichtbar. Die Zapfen dieses II Sp Epith weisen oft seitliche Fortsätze auf, so daß in den Schnitten häufig isolierte Epithelkomplexe sichtbar sind (Abb. 26). Meist sind das II Sp Epith mit Zapfen und das dazugehörige Bindegewebe gering entzündlich durchsetzt; evtl. kommt dadurch eine funktionelle Schwäche dieses Epithels gegenüber dem infektiösen vaginalen Inhalt zum Ausdruck.

Bei 4 Fällen mit II Sp Epith mit Zapfen wurde das prosoplastische Symptom des „plastischen Stratum spinosum“ beobachtet.

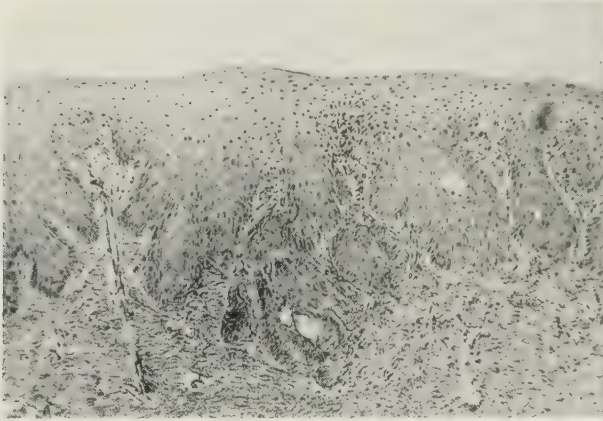


Abb. 26. Kolp.: Felderung; spinozelluläres Epithel (II Sp. Epith mit Zapfen); regelmäßige Zapfen (Vergrößerung 100)

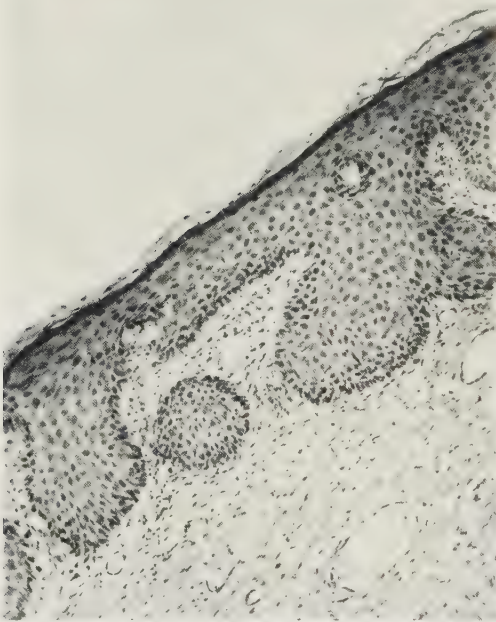


Abb. 27. Kolp.: Felderung; keratinisiertes Epithel mit regelmäßigen Zapfen und Parakeratose (Vergrößerung 150)

Die Stachelzellschicht reicht oft bis zur Peripherie des Epithels. In manchen Fällen findet man hier jedoch auch lockere Längsschichtung, welche zur Epithelbasis hin durch eine schmale, subperiphere Verdichtungszone begrenzt wird. In diesen peripheren Bezirken werden bisweilen Granula gefunden, welche manchmal ziemlich groß sind. Bei anderen Fällen besteht eine periphere Verdichtungszone, wie sie oft neben II K Epith festgestellt wurde; auch hier kommen manchmal Granula vor.

Da die gleichen Veränderungen bereits als Rudimentär- bzw. Vorstadien von II K Epith beobachtet wurden, kann angenommen werden, daß auch das II Sp Epith mit Zapfen bei Felderung erhöhte Tendenz zur Keratinisierung besitzt. Dies wird dadurch bestätigt, daß bei Felderung neben 28 Fällen mit nicht keratinisiertem Epithel in 18 Fällen bereits keratinisiertes (II K Epith mit Zapfen) ermittelt wurde, welches morphologisch völlig dem bei Leukoplakie gefundenen gleicht. Es wurde bei einigen Fällen nur an kleinen Bezirken festgestellt, daneben sind oft die als Rudimentär- bzw. Vorstadien einer Keratinisierung beschriebene Symptome vorhanden, so z. B. Kernverminderung in der Peripherie, vermehrt periphere Granula oder II K Epith mit Zapfen und Parakeratose (Abb. 27). Bei einem Fall mit II K Epith mit Zapfen bestand plastisches Stratum spinosum.

b) Untersuchungen über die Genese der Felderung

α) Entstehung auf dem Boden eines Zylinderepithels

Über die Genese der Felderung sind bereits bei kolposkopischer Betrachtung Aufschlüsse zu erhalten. Oft sieht man zirkulär um den Muttermund ektopisches Zylinderepithel, an dessen Peripherie eine Umwandlungszone mit ausgespartem Bezirk von Felderung. Die Vermutung liegt nahe, daß diese Felderung bei der Epidermisierung der Ektopie als eine Form der Umwandlungszone dadurch entstanden ist, daß die Epidermisierung lokal atypisch verlaufen ist. Diese Annahme wird durch die histologische Untersuchung bestärkt. Bereits die grobe Form der Zapfen läßt vermuten, daß hier Drüsen von Plattenepithel ausgefüllt worden sind. Dafür sprechen auch gelegentlich auffindbare Drüsen unter dem Plattenepithel oder zentrale Hohlräume in Zapfen und isolierten Epithelkomplexen (R. MEYER^{4, 5}; s. Abb. 26). Wenn man jedoch keine Reste von Zylinderepithel in diesen Hohlräumen findet, besteht die Möglichkeit, daß sie artefiziell bei Fixierung und Färbung zustande gekommen sind. Den Nachweis, daß das Epithel bei Felderung im Bereich des Zylinderepithels entstanden ist, konnte ich in 3 Fällen erbringen.

FALL 28 27 Jahre

Kolp.: zirkuläre Ektopie (E) geht an der vorderen Mm-Lippe direkt in einen großen Bezirk von Felderung über; bereits bei der kolposkopischen Betrachtung wurde die Vermutung geäußert, daß sich die Felderung aus der Ektopie entwickelt hat.

Zyt.: Ib, Trichomonaden ϕ

Hist.: II Sp Epith mit regelmäßigen Zapfen und Zylinderepithel an Oberfläche (Abb. 28) und Wand eines zentralen Hohlraums; s. auch Abb. 32 und 33 desselben Falls.

FALL 29 34 Jahre

Kolp.: 1947 wurde schmale Ektopie mit peripherer Umwandlungszone festgestellt. 1953 befand sich innerhalb einer Umwandlungszone unmittelbar oberhalb des Muttermundes eine Felderung; bereits diese Angaben lassen Entwicklung aus der seinerzeit festgestellten Ektopie vermuten. Auch auf Grund der kolposkopischen Betrachtung wurde bereits vor Kenntnis des im Jahre 1947 erhobenen Befundes diese Vermutung geäußert.

Zyt.: Ia, Trichomonaden ϕ

Hist.: Zylinderepithel an der Oberfläche eines II Sp Epith mit Zapfen.

Es ist dies einer der wenigen Fälle, bei denen Felderung festgestellt wurde, nachdem bei früherer Untersuchung keine nachzuweisen war.

FALL 30 25 Jahre

Kolp.: Felderung vordere Mm-Lippe, in den Zervikalkanal reichend, Trichomonaden +

Zyt.: II TV

Hist.: An Portio und Wand des Zervikalkanals II Sp Epith mit Zapfen; Zylinderepithel an der Oberfläche; auch im Material der Korpusabrasio II Sp Epith mit Zapfen (Abb. 29), daneben noch ausgedehntere spinozelluläre Epithelkomplexe.



Abb. 28. Kolp.: Felderung; spinozelluläres Epithel mit regelmäßigen Zapfen und Zylinderepithel an der Oberfläche (Fall 28) (Vergrößerung 90)

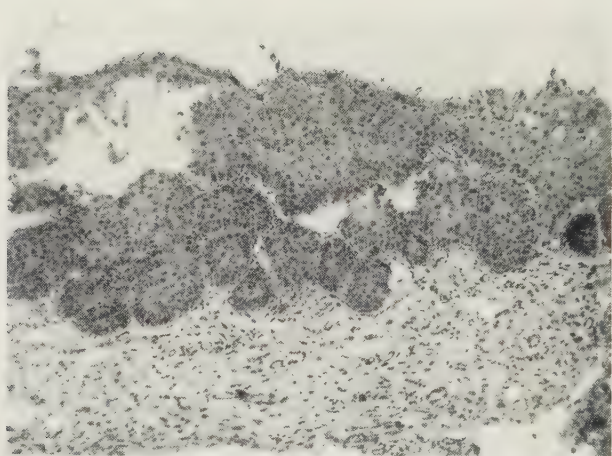


Abb. 29. Kolp.: Felderung, Trichomonaden-Kolpitis; spinozelluläre Epithelkomplexe im Material der Korpusabrasio (Vergrößerung 100)

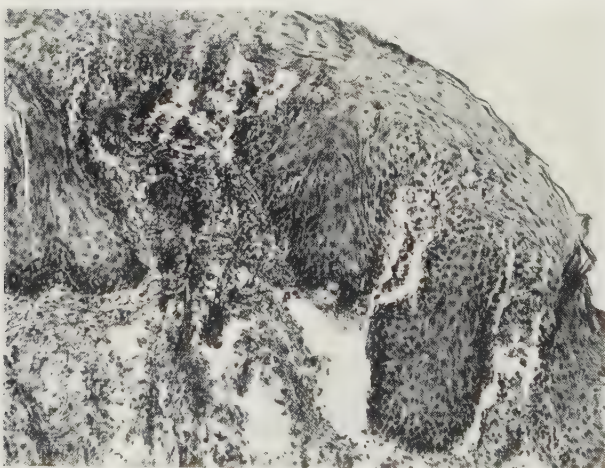
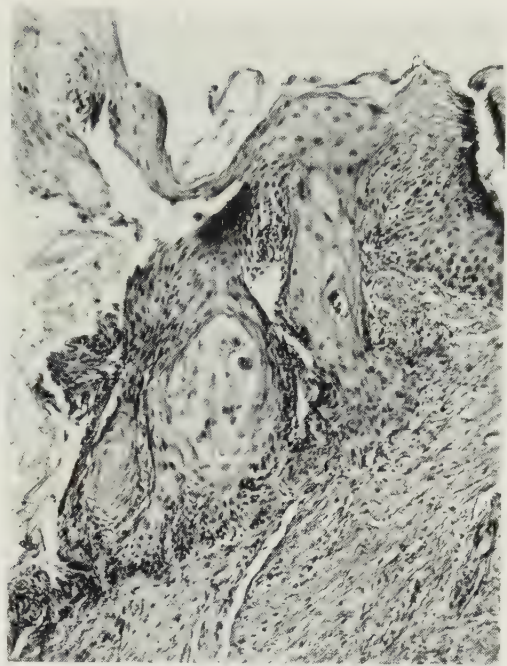


Abb. 30. Kolp.: Felderung; plumpe, unregelmäßige Zapfen; Ähnlichkeit mit entzündungsbedingten Proliferationen (Vergrößerung 145)

Abb. 31. Kolp.: Felderung; unregelmäßige Zapfen mit zentraler Kernverminderung und kleinen Proliferationen an den Zapfenenden (Vergrößerung 145)



Es ist bemerkenswert, daß bei diesem Fall Trichomonaden-Kolpitis besteht. Bereits R. MEYER¹ hat darauf hingewiesen, daß Mehrschichtigkeit des Schleimepithels — wenn auch selten — bei Entzündungen zu beobachten sei. Wie BECHTOLD und REICHER, so fanden auch wir bei Anwesenheit von Trichomonaden häufig Plattenepithel, welches durch indirekte Metaplasie entstanden sein dürfte. Der Zusammenhang zwischen Entzündung und Entstehung von Plattenepithel durch indirekte Metaplasie ist auch an den häufig entzündlich durchsetzten Zervixpolypen erkennbar, bei welchen außerdem eine deutliche Proliferationstendenz dieses Epithels zutage tritt.

β) Proliferation

Bei den Fällen mit II Sp Epith mit Zapfen bzw. II K Epith mit Zapfen sieht man Veränderungen, welche sich nicht durch einfaches Auffüllen von Drüsen durch Plattenepithel erklären lassen. Die Form einzelner Zapfen ist unregelmäßig, sie enden manchmal zugespitzt oder sind schräg verlagert. Dies kann darauf beruhen, daß sich im Laufe der Zeit die unregelmäßige Plattenepithelmodellierung ausgleicht und die Zapfen an die Oberfläche zurückgezogen werden, wie von R. MEYER für die Epidermisierung beschrieben.

Andere Bilder sprechen jedoch deutlich für eine meist geringgradige Proliferation des Epithels ins Bindegewebe. Es wird noch dargelegt werden, daß Proliferationen gutartigen Epithels ziemlich häufig vorkommen und durch starke Entzündung von Epithel und Bindegewebe angeregt werden können. Sie gehen oft von einem durch indirekte Metaplasie entstandenen Epithel aus. Es weist z. B. die Form der unregelmäßigen Zapfen (Abb. 30) Ähnlichkeit mit entzündungsbedingten Proliferationen auf. Auch die kleinen basalen Knospen desselben Falls (Abb. 31) können m. E. durch Proliferation entstanden sein. Die zugleich sichtbare zentrale Kernarmut innerhalb der großen Zapfen wird bisweilen beim II Sp Epith mit Zapfen gesehen, wobei auch vermehrt Granula vorkommen können. Es handelt sich um beginnende zentrale Keratinisierung.

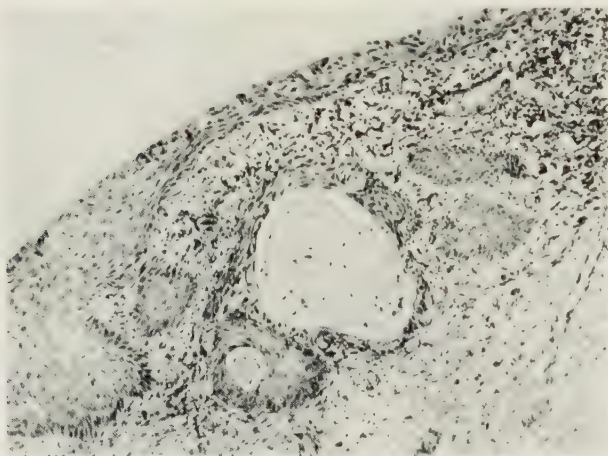


Abb. 32. Fall 28, Kolp.: Felderung; Proliferation ins Bindegewebe, vom mehrschichtigen Epithel einer Drüse ausgehend. An der Oberfläche Zylinderepithel, wohl metaplastisches Epithel (Vergrößerung 145)

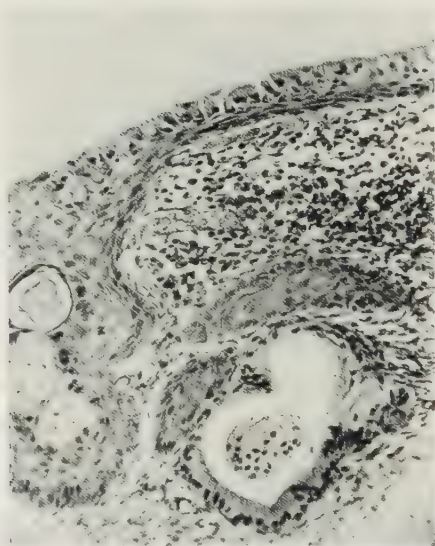


Abb. 33. Fall 28; zwei epitheliale Zapfen neben einer Drüse; wohl Proliferation ins Bindegewebe (Vergrößerung 200)

Auch bei Fall 28 (Abb. 32) ist Proliferation erkennbar. Eine Drüse ist z. T. mit mehrschichtigem Plattenepithel ausgekleidet, ein kleiner Fortsatz ist ins Bindegewebe eingedrungen. Auf Abb. 33 desselben Falls ist zu erkennen, daß zwei epitheliale Zapfen neben eine Drüse eingewachsen sind. Beide Abbildungen zeigen an der Oberfläche Zylinderepithel, darunter nur wenige Lagen eines horizontal geschichteten II Sp Epith. Obgleich basale Säulenzellen fehlen, ist zu

vermuten, daß es sich auch hier um metaplastisch entstandenes Epithel handelt, welches diese Proliferationen aufweist; im Laufe der Zeit zeigt auch ein derartiges Epithel die hier sichtbare Horizontalschichtung der Zellen, während die peripheren Zylinderepithelzellen offenbar trotzdem stellenweise erhalten bleiben können.

Auf Abb. 34 eines anderen Falls mit Felderung ist mehrschichtiges Zylinderepithel an Oberfläche und in Drüsen zu sehen. Man kann annehmen, daß indirekte Metaplasie und kleine basale Proliferationen vorliegen. Im Anschluß daran fand sich der auf Abb. 35 dargestellte Bezirk; hier ist das gewohnte Bild eine II Sp Epith mit regelmäßigen Zapfen bereits deutlicher ausgebildet. Stellenweise ist noch Vertikalstellung der Zellen vorhanden.

Auch auf Abb. 36 könnte ein frühes Stadium dargestellt sein. Es bestanden Trichomonaden-Kolpitis und winzige Felderung. Da jedoch fraglich ist, ob dieser

Abb. 34. Kolp.: Felderung;
das mehrschichtige Epithel
dürfte durch indirekte Meta-
plasie entstanden sein (Ver-
größerung 100)

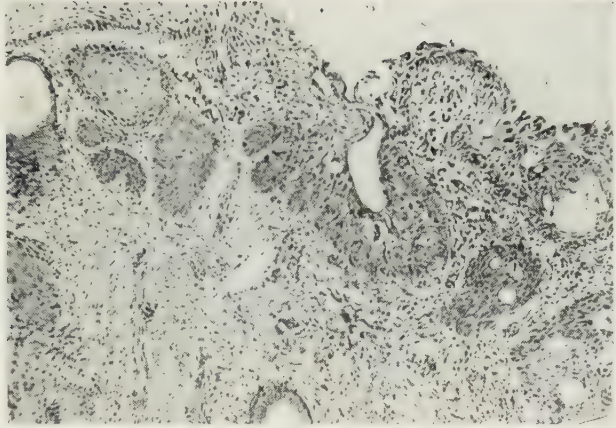


Abb. 35. Kolp.: Felderung
(benachbarter Bezirk vgl.
Abb. 34); das spinozelluläre
Epithel mit regelmäßigen
Zapfen ist bereits deutlicher
ausgebildet (Vergrößerung
145)

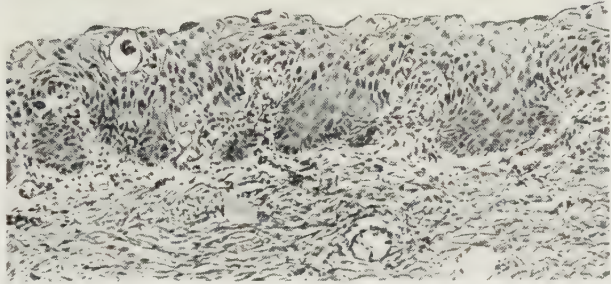
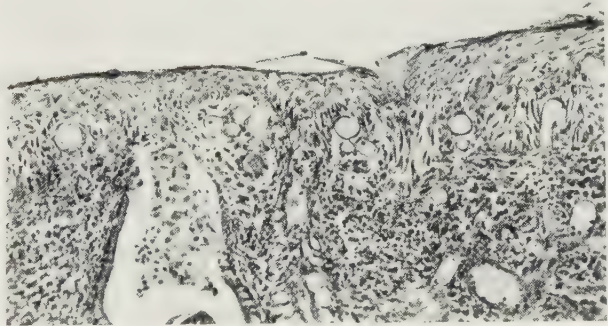


Abb. 36. Entzündungsbe-
dingte epitheliale Auflocke-
rung bei Trichomonaden-
Kolpitis, Vorstadium eines
spinozellulären Epithels mit
Zapfen. (Vergrößerung 145)



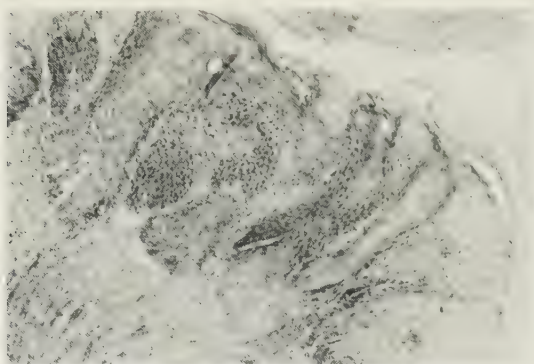


Abb. 37.-Kolp.: Felderung; unregelmäßige Zapfen mit Keratinisierung an der Oberfläche und Proliferation an den Enden (Vergrößerung 70)

Bezirk in den histologischen Schnitten erfaßt wurde, kann es sich um ein Randgebiet handeln. Das niedrige Epithel, teilweise mit Vertikalstellung der Zellen, zeigt überall dort, wo keine Blutgefäße vorhanden sind, kleine Zapfen im Bindegewebe und wächst auch in Drüsen ein. In diesem akuten Stadium der Entzündung ist das Epithel aufgelockert, nach Abklingen der Entzündung wird vermutlich auch hier II Sp Epith mit Zapfen ausgebildet sein.

Bei einem weiteren Fall mit bereits vor 8 Jahren festgestellter Felderung finden sich tiefe Zapfen z. T. mit Kernverminderung als Anzeichen beginnender Keratinisierung (Abb. 37). An der Oberfläche bemerkt man an mehreren Stellen Keratinschicht und Stratum granulosum, an den Zapfenden Proliferation.

γ) Vaginale Mikroorganismen und Entzündungen bei Felderung

Von den 62 Fällen mit Felderung wurden bei 22 (36 %) Trichomonaden festgestellt, und zwar

bei 13 (21 %) durch eigene Untersuchungen,
bei 9 (15 %) durch Untersuchungen vor 1952.

Vaginitis ohne Trichomonaden wurde bei 11 Fällen (18 %) durch eigene, in einem Fall durch frühere Untersuchungen ermittelt.

Hefepilze der Gattung *Candida* wurden bei 3 Frauen mit Felderung festgestellt, dabei gleichzeitig jeweils einmal Vaginitis bzw. Trichomonaden.

Das Vorkommen von Trichomonaden und Vaginitis ohne Trichomonaden bei Frauen mit Felderung weist keinen signifikanten Unterschied gegenüber dem bei Frauen ohne Felderung (s. S. 10) auf.

Im folgenden sollen die Fälle mit Felderung und vor 1952 festgestellter Trichomonaden-Kolpitis aufgeführt werden.

FALL 31 23 Jahre

1951 Trichomonaden wiederholt +

1952 Trichomonaden wiederholt +; Kolpitisbehandlung

1955 *Kolp.*: Felderung

Zyt.: I B

Hist.: II Sp Epith mit Zapfen

FALL 32 37 Jahre

- 1946 hochgradige Kolpitis, Trichomonaden +; wiederholt Behandlung
Kolp.: Felderung
1955 Kolp.: Felderung
Zyt.: I B
Hist.: II Sp Epith mit Zapfen

FALL 33 32 Jahre

- 1951 seit Jahren Ausfluß, Trichomonaden +
1954 Kolp.: ausgedehnte Felderung
Zyt.: I B
Hist.: II Sp Epith mit Zapfen

FALL 34 43 Jahre

- 1945 Ausfluß, echte Erosion
1946 Trichomonaden +, starker Fluor
Kolp.: Felderung
1955 Kolp.: Felderung
Zyt.: I A
Hist.: II Sp Epith mit regelmäßigen Zapfen, plastischem Stratum spinosum
und peripherer Verdichtungszone

FALL 35 29 Jahre

- 1946 (März) Trichomonaden-Kolpitis
1946 (Okt.) Kolp.: Felderung
1955 Kolp.: Felderung
Zyt.: I V
Hist.: II K Epith mit Zapfen

FALL 36 36 Jahre

- 1947 Kolp.: Felderung
1951 Trichomonaden +
1954 Kolp.: Felderung
Zyt.: I b
Hist.: II K Epith mit regelmäßigen Zapfen

FALL 37 35 Jahre

- 1944 starker Fluor, diffuse entzündliche Rötung, Trichomonaden +
1946 Kolp.: Felderung
1954 Kolp.: Felderung
Zyt.: I B
Hist.: II K Epith mit regelmäßigen Zapfen

FALL 38 34 Jahre

1947 *Kolp.*: Felderung

1948 Trichomonaden +, Kolpitis

1954 *Kolp.*: kleine Felderung

Zyt.: I V

Hist.: kaum Epith, nicht beurteilbar

FALL 39 40 Jahre

1946 (Jan.) akute Vulvo-Vaginitis, Trichomonaden +

1946 (Mai) *Kolp.*: kleine Felderung

1947/48 Trichomonaden +, stationäre Behandlung

1955 *Kolp.*: Felderung

Zyt.: I B

Hist.: II Sp Epith

Beim folgenden Fall wurden bei Kolpitis im Jahre 1945 keine Abstriche auf Trichomonaden durchgeführt, jetzt wurden diese Flagellaten nachgewiesen:

FALL 40 39 Jahre

1945 schon längere Zeit starker gelber Fluor, Adnexkonglomerat links

1954 *Kolp.*: Felderung, Trichomonaden +

Zyt.: I TB

Hist.: II Sp Epith mit Zapfen (Abb. 92).

Beim folgenden Fall wurde früher Vaginitis, jetzt Felderung festgestellt. Dies ist der 2. Fall, bei dem Felderung gefunden wurde, nachdem bei früheren Untersuchungen keine nachzuweisen war.

FALL 41 33 Jahre

1947 hochgradige Kolpitis, Lues +

Kolp.: Ektopie und Erosio vera

1953 *Kolp.*: Felderung

Zyt.: I v

Hist.: II Sp Epith mit Zapfen

δ) Zusammenfassende Betrachtung über die Genese der Felderung

Wenn auch bei Felderung kein signifikant erhöhtes Vorkommen von Kolpitis bzw. Trichomonaden-Kolpitis festgestellt wurde, so kann man daraus nicht folgern, daß Entzündungen für die Entstehung der Felderung ohne Bedeutung sind, zumal — wie bereits ausgeführt — eine auch nur annähernd vollständige Erfassung früherer Entzündungen unmöglich ist. Da die Felderung bereits viele Jahre vor ihrer Feststellung entstanden sein kann, müssen exogene Einflüsse, welche für diese atypische Differenzierung ursächlich sein können, bereits vor langer Zeit wirksam gewesen sein. Man muß sogar in Erwägung ziehen, ob einzelne Felderungsbezirke bereits bei der Epidermisierung physiologischer Ektopien entstanden sind. Nach R. MEYER¹

„gewinnt das Zylinderepithel sowohl in den letzten Fetalmonaten als auch in der Pubertät normalerweise die Oberhand, indem es das Plattenepithel auflöst“.

Spinozelluläre Struktur und häufig anzutreffende Keratinisierung sprechen dafür, daß Entzündung auch bei der Entstehung der Felderung eine Rolle spielt. Ferner lassen das gleichzeitige Vorkommen von Leukoplakie und Felderung an verschiedenen Bezirken der Portiooberfläche (s. S. 25) und die morphologische Übereinstimmung des II K Epith mit Zapfen bei Leukoplakie und Felderung einen gleichartigen Entstehungsmodus vermuten. Der verschiedenartige kolposkopische Befund ist sicherlich nur auf Unterschiede in der Stärke der Keratinschicht zurückzuführen: durch Änderung der Transparenz treten die die Felder begrenzenden Blutgefäße mehr oder weniger in Erscheinung; dadurch kann auch erklärt werden, daß dieselben Bezirke als Leukoplakie, zu anderen Zeiten jedoch als Felderung angesprochen werden.

Ich habe in 3 Jahren nicht beobachten können, daß Felderung auftrat, nachdem vorher keine nachzuweisen war. Bei 2 Fällen, deren frühere kolposkopische Befunde vorlagen und normal waren, wurde 6 Jahre später Felderung festgestellt (Fall 29 u. 41). Es ist also anzunehmen, daß Felderung sich während eines längeren Zeitraumes entwickelt als Leukoplakie.

Die Altersverteilung bei 58 Fällen mit Felderung zeigt Abb. 38. Das durchschnittliche Alter $M \pm 3 \sigma_M$ beträgt $33,95 \pm 2,9$ Jahre, ist also niedriger als bei Leukoplakie (s. S. 36).

Ich will noch darauf hinweisen, daß die Zapfen der einzelnen Fälle beträchtliche morphologische Unterschiede aufweisen. Sie können unregelmäßig plump (Abb. 30, 31, 37) oder regelmäßig geformt sein (Abb. 26, 27, 35). Die letztgenannten Abbildungen stammen von Fällen, bei denen sich die Felderungsbezirke auch an der Peripherie der Portio befanden; sie könnten, zumindest zum Teil, bereits bei der Epidermisierung physiologischer Ektopien entstanden sein, während die plumpen, unregelmäßigen Zapfen auf entzündungsbedingter Proliferation beruhen dürften. Hier kann durch zentrale Kernverminderung, konzentrische Schichtung und vermehrte Granula Tendenz zu Keratinisierung erkennbar sein.

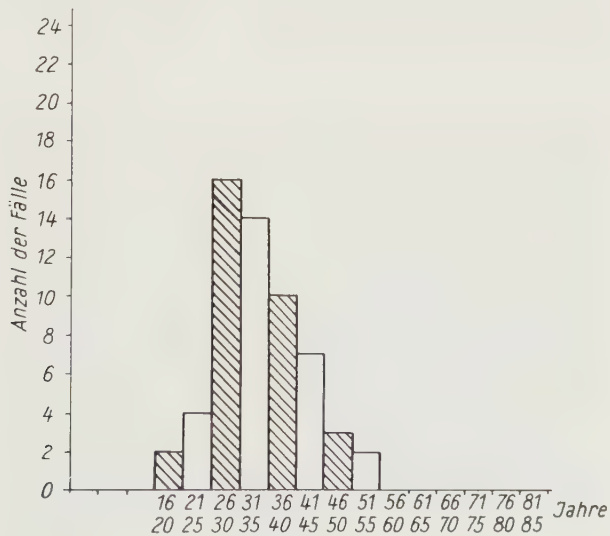


Abb. 38. Altersverteilung bei 58 Fällen mit Felderung

Regelmäßig geformte Zapfen wurden bei II Sp Epith mit Zapfen in 8, bei II K Epith mit Zapfen in 4 Fällen festgestellt; bei manchen Fällen ist jedoch diese Einteilung kaum durchführbar.

Zusammenfassend ist festzustellen:

- aa) Die epithelialen Veränderungen bei Felderung, insbesondere das II Sp Epith mit verhältnismäßig regelmäßig geformten Zapfen, dürften sich z. T. auf dem Boden eines Zylinderepithels entwickelt haben, wie bei einigen Fällen nachgewiesen wurde; dafür sprechen auch kolposkopische Befunde. Es dürfte sich häufig um ein durch indirekte Metaplasie entstandenes Epithel handeln, welches sich nicht nur an der Oberfläche und in Drüsen findet, sondern auch kleine Proliferationen in das Bindegewebe aufweist. Ich vermute, daß entzündliche Einflüsse bei der Entstehung — zumindest bei einem Teil der Fälle — eine Rolle spielen.
- bb) Das II Sp Epith mit plumpen, unregelmäßigen Zapfen, welche morphologische Ähnlichkeit mit entzündungsbedingten Proliferationen aufweisen, braucht wohl nicht immer Zylinderepithel zu seiner Ausbildung. Ich nehme an, daß es sich um Regenerationsepithel handelt und daß die Epithelialisierung durch entzündliche Prozesse gestört worden ist.

Im Laufe der Zeit scheint sich, zumindest bei einzelnen Fällen, die unregelmäßige Plattenepithelmodellierung auszugleichen. Bei einem Fall war anstelle einer vor 7 Jahren festgestellten Felderung nur noch ein kleiner jodnegativer Bezirk vorhanden. Histologisch ergab sich II Sp Epith ohne Zapfen. Völlige Rückbildung von Felderungen ist in einzelnen Fällen möglich. Wir konnten — wie auf S. 28 ausgeführt — nach 8 Jahren von 26 Felderungsbezirken 6 nicht mehr nachweisen; bei 2 weiteren Fällen waren nach 2 bzw. $1\frac{3}{4}$ Jahren zuvor festgestellte Felderungsbezirke nicht mehr erkennbar.

Wir finden in der Literatur nur wenige Angaben über die Genese der Felderung. HINSELMANN⁹ ist der Auffassung, daß es sich bei dem kolposkopischen und dem damit in Einklang stehenden mikroskopischen Bild der Felderung z. T. um Abortivdrüsen handelt, die durch indirekte Metaplasie mit einfach atypischem Plattenepithel ausgefüllt sind. Schichtungskugeln seien nicht ungewöhnlich, eine mäßige Proliferation sei meist zu verzeichnen.

GLATTHAAR² erwähnt, daß es sich bei der Felderung oft um Epithelzapfen handle, die durch Ausfüllung von Zervixdrüsen im Bereich einer Umwandlungszone entstanden seien. Auch GANSE ist der Ansicht, daß die Felderung auf dem Boden einer Ektopie entsteht; es scheine ihm so gut wie sicher, daß bei manchen Fällen die Felderung über eine sog. indirekte Metaplasie aus den subzylindrischen Zellen entstehe.

c) Hochgradige histologische Atypien bzw. Karzinom bei Felderung

	Fall	Trockenpräparat (Giemsa)	Tricho
Karzinom	42		+
starker Karzinomverdacht	43		+
starker Karzinomverdacht	44	V	Ø

FALL 42 36 Jahre

Sept. 1953 *Kolp.*: Leukoplakie vordere Mm-Lippe, Trichomonaden $\oplus$
Zyt.: I V

Dez. 1953 *Kolp.*: Felderung vordere Mm-Lippe
Zyt.: I b

Okt. 1954 *Kolp.*: Felderung, Trichomonaden + (Trichomonaden wurden also erst im Laufe der Beobachtung nachweisbar oder erworben)
Zyt.: II TV

Hist.: das Epithel an der Oberfläche könnte stellenweise als II Sp Epith bezeichnet werden (Abb. 39 links); Varietät des Stratum spinosum (vgl. Abb. 16). Von der Basis gehen links jedoch schmale, dunkler gefärbte Zapfen aus. In der Mitte sieht man tiefe Zapfen, welche wohl vorwiegend aus Drüsenbesiedelung hervorgegangen sind; die ursprüngliche Form der Drüsen ist verändert, kleine knospenförmige Einwüchse ins Bindegewebe sind vorhanden. Daneben findet man an der

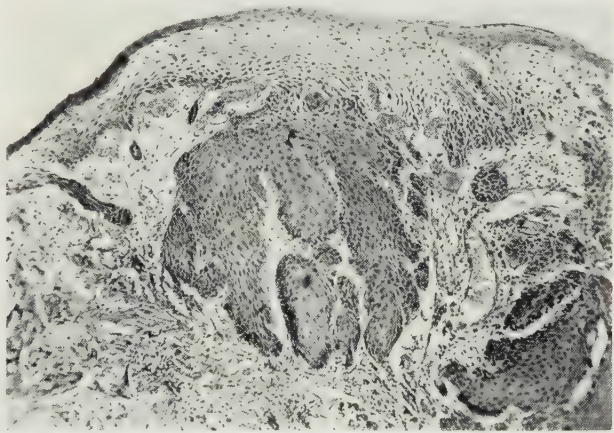


Abb. 39. Fall 42, Trichomonaden +; Carcinoma spinocellulare; an der Oberfläche keine besonderen Atypien, Einwachsen in Drüsen (Vergrößerung 220)



Abb. 40. Fall 42; bogenförmige Verwerfung der Zellzüge über kleinem Einwuchs in das Bindegewebe (Vergrößerung 570)

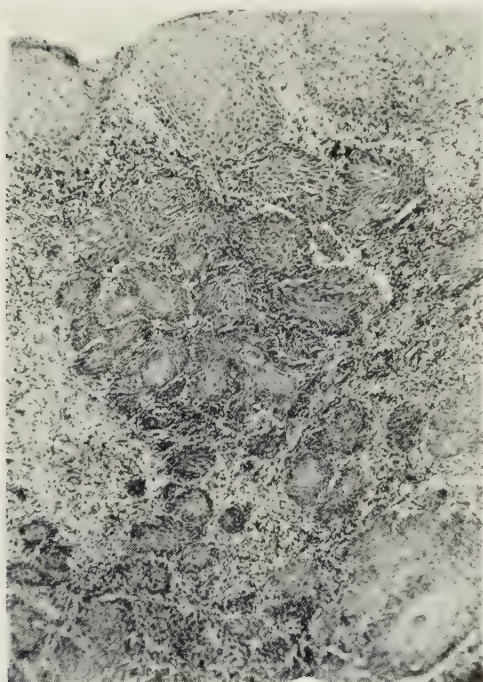


Abb. 41. Fall 42; karzinomatöse Invasion von der Basis eines nur gering atypischen Oberflächenbelags ausgehend (Vergrößerung 100)

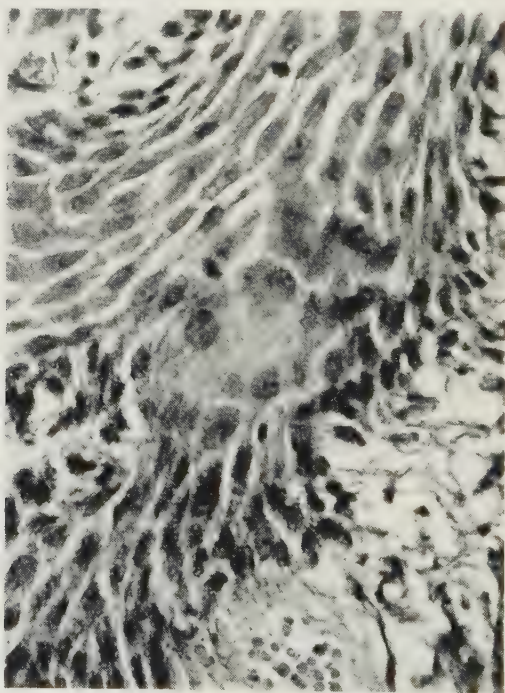


Abb. 42. Fall 42, frühes Karzinom; Kernverminderung, Atypien und verwaschene Konturen an kleinstem Bezirk (Vergrößerung 570)

Oberfläche ein Symptom, welches bei deutlicher Ausprägung fast beweisend für ein Karzinom ist (Abb. 40). Es handelt sich um die als „*bogenförmige Verwerfung der Zellzüge über kleinen Einwüchsen in das Bindegewebe*“ bezeichnete Veränderung, bei welcher sich die zur Basis konkaven Zellzüge über einer Vorwölbung in das Bindegewebe befinden. Hier ist dann bereits beginnende karzinomatöse Invasion anzunehmen.

Es besteht außerdem ziemlich tiefe Invasion eines Carcinoma spinocellulare (Abb. 41), welche von der Basis eines nur wenig veränderten Oberflächenbelages ausgeht. Man sieht oft Karzinom-Komplexe ineinander übergehen, stellenweise findet man Kernverminderung, Atypien und etwas verwaschene Konturen, z. B. an kleinstem Bezirk auf Abb. 42. Es handelt sich um regressive Veränderungen, welche bereits bei Karzinomen früher Stadien vorkommen können; an derartigen Bezirken können deutliche Zell- und Kernatypien vorhanden sein.

Dieses Carcinoma spinocellulare trat kolposkopisch als Leukoplakie bzw. Felderung in Erscheinung. In der Literatur sind ähnliche Fälle beschrieben von

R. MEYER: Surg., Gynec. & Obst. 73: 130, 1941, Fall 2, bei welchem Leukoplakie vorhanden war. Die oberflächlichen Schichten sind — soweit beurteilbar — gleichfalls nicht auffallend verändert; das Karzinom befindet sich in einem noch früheren Stadium als bei unserem Fall 42.

VETTER: Gynaecologia, Suppl. II ad Vol. 134: 189, 1952, Abb. 30—34. Gleichfalls Leukoplakie, keine besonderen Veränderungen der oberflächlichen Schichten (Abb. 30), aber bereits tiefe karzinomatöse Invasion ins Myometrium.

Es ist bemerkenswert, daß diese 3 spinocellulären Karzinome als Leukoplakie in Erscheinung traten. Bei unserem Fall wurde dann bei der letzten Untersuchung Felderung diagnostiziert.

Auch ein Fall von SCHILLER u. Mitarb.³ (Am. J. Obst. & Gynec. 65: 1088, 1953) weist insofern Übereinstimmung auf, als von der Basalzone normaler oberflächlicher Lagen eine Invasion direkt in die Tiefe erfolgt ist (Spray-Karzinom nach SCHILLER). DYROFF² hat darauf hingewiesen, daß infiltrierendes karzinomatöses Wachstum von der Basis eines morphologisch nicht auffallend veränderten Oberflächenepithels ausgehen kann. Es ist verständlich, daß bei derartigen Fällen verdächtige Zellabstriche nicht vorhanden sein müssen.

FALL 43 30 Jahre

Sept. 1954 Trichomonaden + + +, Kolpitisbehandlung

Okt. 1954 Kolp.: Felderung, Trichomonaden ϕ

Zyt.: II A

Hist.: an der Oberfläche IV Epith, unter dessen Basis in breiter Front Zellwucherung, welche sich teilweise polsterartig gegen das Bindegewebe vorwölbt, gegen dieses jedoch noch ziemlich gut abgegrenzt ist (Abb. 43). Man erkennt starke Atypien und vermehrt Mitosen, daneben findet sich Epithel mit viel ruhigerem Zellcharakter. Es weist deutliche Stachelzellen auf (II Sp Epith) und zeigt ziemlich tiefes Eindringen in das Bindegewebe (Abb. 44 rechts); neben Drüsenbesiedelung ist auch Proliferation ins Bindegewebe anzunehmen. Stufenschnitte zeigen, daß der atypische Bezirk bei Exzision nicht völlig entfernt wurde.

Aug. 1955 Kolp.: Umwandlungszone, bei 3—6^h scharf umschriebener, jodnegativer Bezirk

Zyt.: III A



Abb. 43. Fall 43, Trichomonaden +; starker Karzinomverdacht; basale Wucherung, hochgradige Atypien (Vergrößerung 145)

Hist.: IV Epith mit basaler Hyperaktivität, welche jedoch weniger ausgeprägt ist als bei der ersten Exzision; an einer Stelle kleiner Einwuchs ins Bindegewebe (Abb. 45), eine karzinomatöse Invasion kann man nicht diagnostizieren. Die Zellpolarität ist nach links zu deutlich gestört. An der Peripherie sieht man in den basalen Zellhälften halbmondförmige Kerne, welche oft bei atypischem Epithel, jedoch auch bei Karzinom beobachtet wurden. Regressive Veränderungen des Bindegewebes sind nicht vorhanden.

Bereits dieser Fall zeigt die Schwierigkeiten bei der Beurteilung. Er muß als „starker Karzinomverdacht“ weiter beobachtet werden. Es besteht die Möglichkeit, daß Epithelatyphen und Proliferationen entzündungsbedingt sind (frühere Trichomonaden-Kolpitis). Es wurde oft festgestellt, daß sich derartige Atypien nicht zurückgebildet haben, auch wenn Trichomonaden nicht mehr nachweisbar waren. Es ist bemerkenswert, daß trotz hochgradiger Epithelatyphen der Zellabstrich zuerst lediglich mit „II“ beurteilt wurde.

FALL 44 20 Jahre

Dez. 1954 *Spek.:* o. B.; Fluor, Trichomonaden ϕ

Kolp.: Felderung bei 2—3^h

Zyt.: II V

Hist.: von der Basis des Epithels gehen plumpe Zapfen aus, zahlreiche Komplexe befinden sich tief im Bindegewebe (Abb. 46). Ein von Drüsen unabhängiges Wachstum ins Bindegewebe kann erkannt werden. Die Bindegewebssepten sind stark eingengt und manchmal nur „strichförmig“; man findet auch „Reste von Bindegewebssepten“, welche oft bei frühen Karzinomen beobachtet wurden. Die Grenze der epithelialen Komplexe ist stellenweise schwer erkennbar; deutliche

Abb. 44. Fall 43; rechts Proliferation eines spinozellulären Epithels ohne besondere Atypien (Vergrößerung 120)

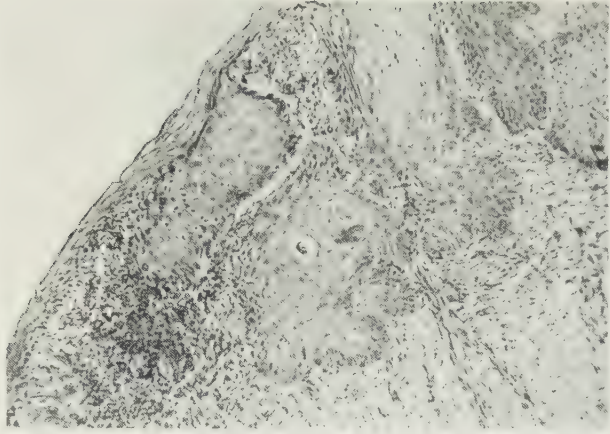


Abb. 45. Fall 43, nach 10 Monaten; hochgradige Atypien (IV Epith), basale Hyperaktivität (Vergrößerung 145)

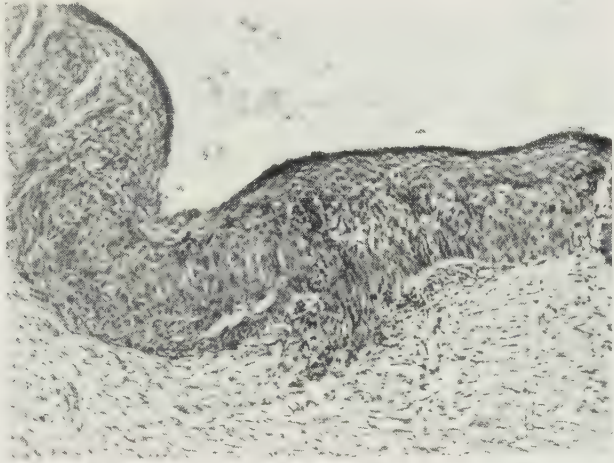
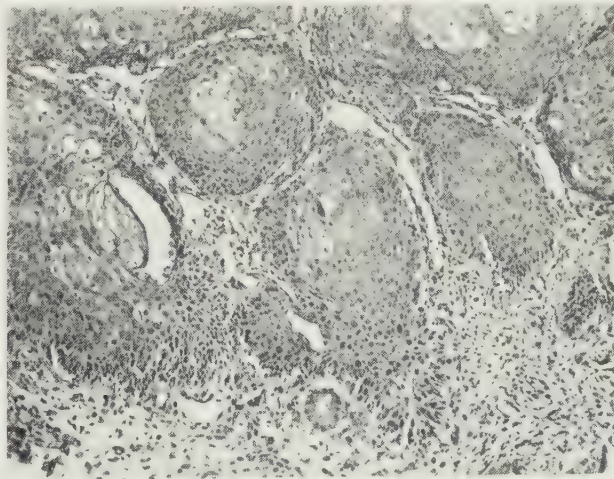


Abb. 46. Fall 44, starker Karzinomverdacht; Epithelkomplexe im Zentrum netzförmig aufgelockert, Zellen z. T. vakuolisiert (Vergrößerung 145)



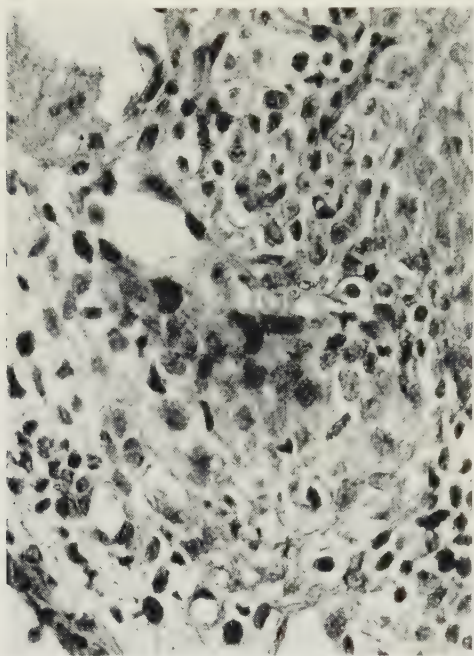


Abb. 47. Fall; 44; „verwaschene“ (und eosinophile) Bindegewebszone an der Peripherie epithelialer Komplexe (Vergrößerung 570)

wabenartige Interzellularspalten mit Interzellularbrücken. Einige Epithelkomplexe sind im Zentrum netzförmig aufgelockert, die Zellen sind z. T. vakuolisiert; dies wurde bisweilen bei Regeneration nach entzündungsbedingter Epithelproliferation festgestellt. An anderen Stellen starke Kernatypien und deutlich „verwaschene Zone“ des Bindegewebes (Abb. 47 Mitte), welche oft als Begrenzung invasiver Karzinomzapfen gesehen wurde (s. S. 70). Im gefärbten Präparat ist hier Eosinophilie des Bindegewebes vorhanden.

Es besteht starker Verdacht auf Carcinoma spinocellulare. Die 20-jährige Patientin kam trotz wiederholter Aufforderung erst im Aug. 1955 (nach 8 Monaten) zur Nachuntersuchung.

Kolp.: Felderung, bei 2^h, Portio jodnegativ

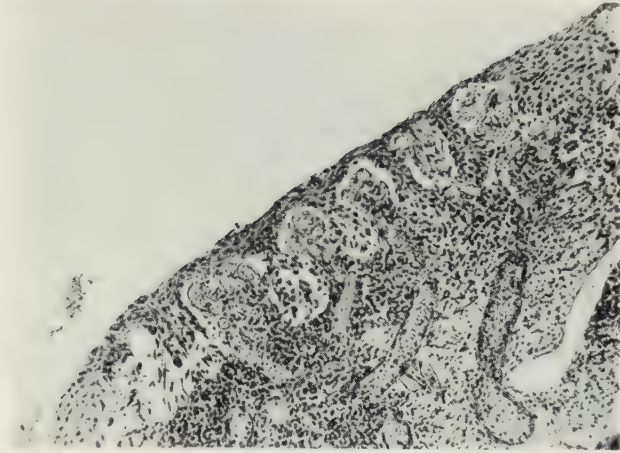
Zyt.: I V

Es konnte keine weitere Klärung erfolgen, da die Patientin jede Behandlung ablehnte.

3. Grund

Grund (G) wird diagnostiziert, wenn an umschriebenem, jodnegativem Bezirk zahlreiche rote Pünktchen sichtbar sind, welche den Kapillarschlingen der Bindegewebspapillen entsprechen. Es wurde ausgeführt (s. S. 37), daß bei Entzündungen, insbesondere Trichomonaden-Kolpitis, „rote Stippchen“ vorkommen und dadurch Grund vorgetäuscht werden kann, zumal sich Bezirke mit entzündlichen Veränderungen jodhell anfärben. Auch TREITE und GLATTHAAR² weisen auf die Schwierigkeiten der Abgrenzung gegenüber entzündungsbedingten Veränderungen

Abb. 48. Kolp.: Grund; erweiterte Kapillaren in gleichmäßigen Abständen dicht unter der Epitheloberfläche (Vergrößerung 100)



hin. Ich habe bei unverdächtigen Zellabstrichen lediglich in 8 Fällen Grund diagnostiziert; bei einem bestand Trichomonaden-Kolpitis, bei zwei Vaginitis.

Bei 7 Frauen wurde eine Exzision vorgenommen. Histologisch ergab sich:

bei 1 Fall II K Epith mit Zapfen,

bei 6 Fällen II Sp Epith mit bzw. ohne Zapfen. Bei 4 dieser 6 Fälle sind erweiterte Kapillaren in gleichmäßigen Abständen dicht unter der Epitheloberfläche sichtbar, Epithel und Bindegewebe weisen z. T. Entzündung auf (Abb. 48).

Es ist bemerkenswert, daß lediglich bei einem von 8 Fällen mit Grund II K Epith nachgewiesen wurde und deshalb vermutlich nur hier der „Grund einer Leukoplakie“ zu sehen war. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die kolposkopischen Untersuchungen vor jeder Berührung der Portio durchgeführt worden sind, so daß die bei Leukoplakie vorhandene Keratinschicht nicht entfernt wurde. Bei einem Teil der übrigen Fälle mit Grund fanden sich erweiterte Kapillaren, welche in ziemlich regelmäßigen Abständen dicht an die Peripherie eines II Sp Epith heranreichten.

4. Condylomata acuminata

Kolposkopisch sichtbare Frühstadien von Condylomata acuminata wurden bei 3 Patientinnen festgestellt.

FALL 45 34 Jahre

Spek.: Fluor, Trichomonaden +, im Scheidengewölbe mehrere, etwa 2 mm hohe Condylomata acuminata

Kolp.: an der Portio rote und weiße Stippchen, daneben spitze, jodpositive Erhebungen

Zyt.: I TV

Hist.: Wucherung der Stachelzellschicht (Akanthose). Das Bindegewebe ist auf kleine Bezirke zusammengedrängt. Bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 49) erkennt man die deutlich ausgebildete Stachelzellschicht mit scharfen Zellgrenzen und dunkler An-

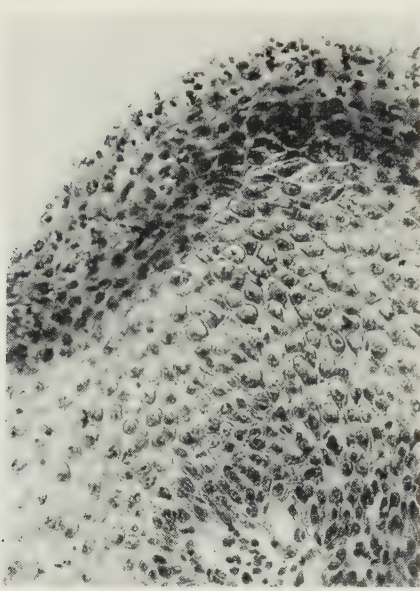


Abb. 49. Kolp.: Condylomata acuminata; Akanthose, Ähnlichkeit mit „plastischem Stratum spinosum“ (Abb. 17 u. 18) (Vergrößerung 220)

färbung der basalen Zellhälften; die vesikulären Kerne besitzen große Nukleolen; weitgehende morphologische Übereinstimmung dieses akanthotischen Epithels mit dem beim II K Epith bzw. II Sp Epith beschriebenen „plastischen Stratum spinosum“ ist augenscheinlich (vgl. Abb. 17 u. 18).

FALL 46 48 Jahre

Neben der Klitoris einige spitze Kondylome.

Spek.: o. B., Trichomonaden +

Kolp.: an mehreren Bezirken der Portiooberfläche winzige, wärzchenförmige Proliferationen, jodpositiv.

Zyt.: I TB

Hist.: kleine akanthotische Wucherungen (Abb. 50).

FALL 47 31 Jahre

Bereits im Jahre 1947 waren spitze Kondylome an der Portio festgestellt worden.

1955 Spek.: o. B., Trichomonaden +

Kolp.: an der vorderen Mm-Lippe Bezirk mit kleinen weißen Wärzchen, wodurch der Eindruck einer verhornten Ektopie erweckt wird.

Zyt.: II TV

Hist.: Akanthose

Bei diesen 3 Fällen mit spitzen Kondylomen bestand Trichomonaden-Kolpitis. Auch DYROFF² stellte diese Flagellaten häufig bei Condylomata acuminata fest. Sie sind nach LABHARD häufig auf Gonorrhoe zurückzuführen; FRITSCH fand sie bei 75 % aller Puellae. KEHRER zweifelt nicht an der spezifisch-infektiösen Natur der Condylomata acuminata, DUBRAUSZKY bezieht die Übertragbarkeit auf ein filtrierbares Virus.

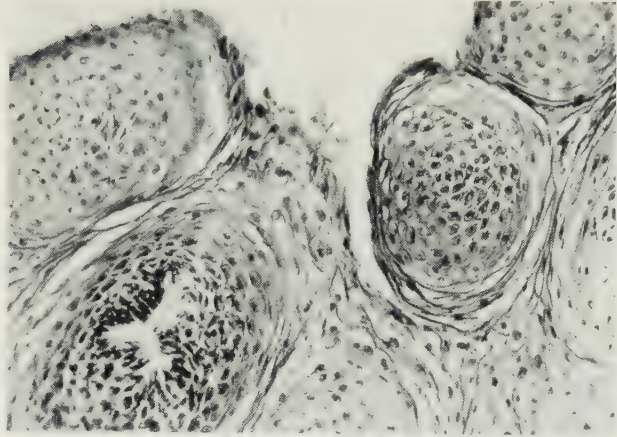


Abb. 50. Kolp.: Condylomata acuminata; kleine akanthotische Wucherungen (Vergrößerung 150)

5. Sonstige kolposkopisch atypische Befunde

Am Schluß des Kapitels II sollen die histologischen Befunde derjenigen Patientinnen besprochen werden, welche durch kolposkopisch atypische Befunde (außer Leukoplakie, Felderung und Grund) ermittelt wurden. Auch bei diesen 10 Fällen waren die Zellabstriche unverdächtig bzw. nicht beurteilbar; histologisch wurde gefunden:

Tabelle 1

	Fall	nach Giemsa gefärbtes Präparat	Trichomonaden
a) Karzinome	48	b	ϕ
	49	—	
	50	—	
b) IV Epith	51	—	
	52	V	ϕ
	53	TV	+
c) III Epith	54	TV	+
	55	Tb	+
d) II Epith und I Epith	56	TV	+
	57	TV	+

a) Kolp.: atypisch, Zyt.: unverdächtig, Hist.: Karzinom.

FALL 48 49 Jahre

Spek.: o. B., Trichomonaden ϕ

Kolp.: Umwandlungszone; bei 11^h flache, linsengroße Erhebung, leicht livide verfärbt, mit einigen etwas erweiterten Blutgefäßen; auf der Kuppe etwa stecknadelkopfgroßer Epitheldefekt.

Zyt.: I 2

Hist.: epithelialer Tumor, welcher aus ovalen Zellen in band- und rosettenförmiger Anordnung besteht. Die Zellkerne sind deutlich gekörnt, Zell- und Kernatypien sind

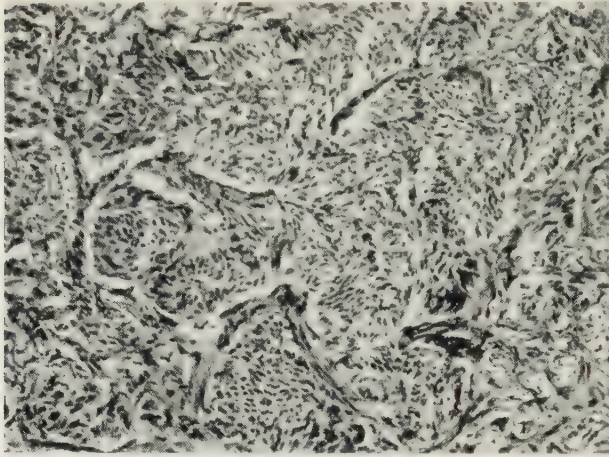


Abb. 51. Fall 48, frühes Karzinom; geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (Vergrößerung 145)

kaum, Mitosen nur in geringer Zahl nachweisbar. Eine „geflechtartige Verwerfung der Zellzüge“ (s. S. 67) ist vorhanden (Abb. 51). Nach Vorliegen dieses seltenen histologischen Befundes fanden wir bei nochmaliger kolposkopischer Untersuchung auch bei 6^h einen zweiten, livide verfärbten Bezirk, an welchem kein Epitheldefekt bestand. Der Befund war hier so minimal, daß er bei der ersten Untersuchung nicht beachtet wurde. Die histologische Untersuchung dieses zweiten Bezirks (nach Total-exstriktion des Uterus) zeigt das gleiche Bild; ein epithelialer Komplex, dem Oberflächenbelag ähnlich, ist in der Tiefe zu finden (Abb. 52). Die beiden beschriebenen Bezirke des Karzinoms sind streng isoliert und räumlich weit voneinander getrennt. Eine Kommunikation ist in den Schnitten nicht nachzuweisen. Für eine Metastase eines Granulosazelltumors, welche differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen wurde, bestand kein Anhalt; beide Ovarien waren frei.

Es handelt sich um ein sehr seltenes, atypisches Kollumkarzinom, welches morphologische Ähnlichkeit mit einem von R. MEYER beschriebenen Karzinom aufweist (Henke-Lubarsch, Handbuch der spez. pathol. Anatomie und Histologie Band VII/1, S. 446, Abb. 290).

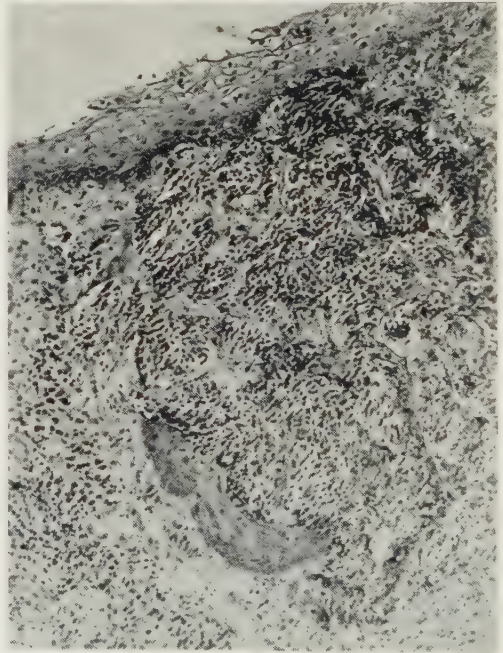


Abb. 52. Fall 48; links unten epithelialer Komplex, dem Oberflächenbelag ähnlich (Vergrößerung 145)

FALL 49 42 Jahre

Spek.: Erosion beider Mm-Lippen

Kolp.: flache, glasige Granulationen mit wirren Gefäßen, sehr starker Karzinomverdacht

Zyt.: nicht beurteilbar, nur Sanguis (kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat)

Hist.: in einigen Schnitten sind die basalen Schichten eines sonst normalen Epithels etwas dunkler gefärbt und besitzen kleine wärzchenförmige Vorwölbungen (Abb. 53). An benachbartem Bezirk ist deutliche Zweischichtung feststellbar (Abb. 54), wobei die basale, dunkler gefärbte Schicht nach rechts zu (zum Zervikalkanal hin) an Stärke zunimmt. Der Befund erinnert an basale Hyperaktivität, man erkennt jedoch, daß sich basal viele kleine, wärzchenförmige Auswüchse dicht nebeneinander befinden, wodurch der Eindruck einer zusammenhängenden Schicht erweckt wird. Während die oberflächliche Schicht im weiteren Verlauf immer schmaler wird, verbreitern sich die basalen Anteile zunehmend (Abb. 55), so daß dann von der oberflächlichen Schicht nur noch ein schmaler Rest vorhanden ist (Abb. 56).

Hier erkennt man das von mir ermittelte Symptom der „geflechtartigen Verwerfung der Zellzüge“, welches bei derartig deutlicher Ausprägung nach meinen bisherigen Beobachtungen beweisend für Karzinom ist. Man sieht, daß einzelne Zellen der Länge nach hintereinander aufgereiht sind, so daß Zellzüge zustandekommen. Diese Zellzüge bzw. Büschel mehrerer Zellzüge verlaufen meist nicht gerade und parallel, sondern häufig bogenförmig; sie sind außerdem in ihrer Richtung gegenüber benachbarten Zellzügen bzw. Büscheln von Zellzügen verworfen und können sogar senkrecht zueinander verlaufen. Dadurch kommen Bilder zustande, welche an die Verflechtung der Faserbündel in Myomen erinnern. Auf Abb. 57 ist das Symptom bei starker Vergrößerung dargestellt. Als Ursache für diese „geflechtartige Verwerfung der Zellzüge“ kann das ungeordnete Wachstum des Karzinoms in Frage kommen.

Auf Abb. 56 sieht man links ein gestautes Blutgefäß. Es wurde bereits im kolposkopischen Befund erwähnt, daß „wirre Gefäße“ erkennbar waren. Ich bin der Ansicht, daß es sich eher um Stauung bzw. Abknickung von Blutgefäßen durch das unregelmäßig wachsende Karzinom als um „adaptive Gefäßhypertrophie“ (HINSELMANN⁷⁾) handelt.



Abb. 53. Fall 49, frühes Karzinom; wärzchenförmige Vorwölbungen an der Basis eines normalen Epithels (s. Abb. 54) (Vergrößerung 145)

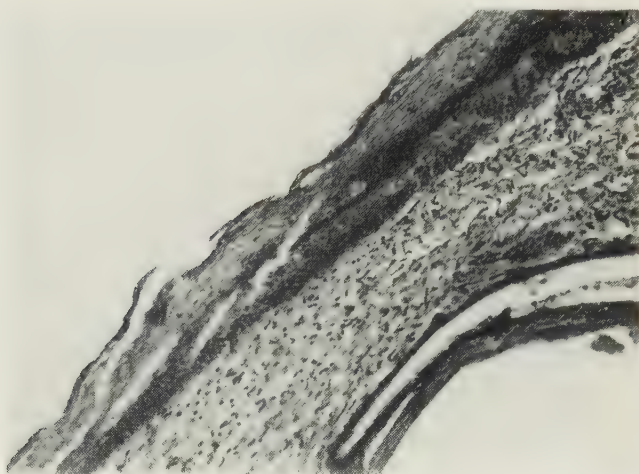


Abb. 54. Fall 49; an benachbartem Bezirk befinden sich diese wärzchenförmigen Auswüchse dicht nebeneinander, so daß der Eindruck einer basalen, dunkleren Schicht entsteht (s. Abb. 55) (Vergrößerung 145)

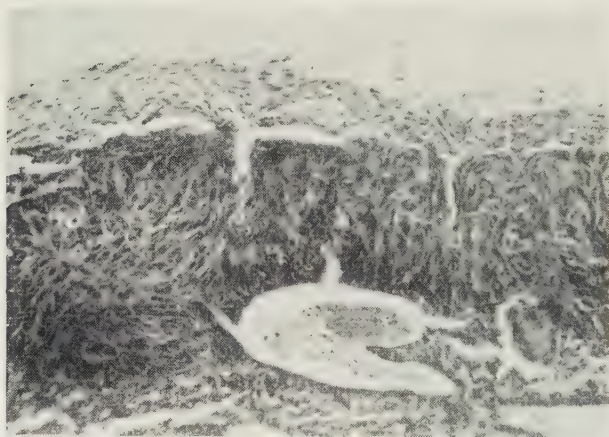


Abb. 55. Fall 49; zunehmende Verbreiterung der basalen Schicht mit geflechtartiger Verwerfung der Zellzüge (s. Abb. 56) (Vergrößerung 145)

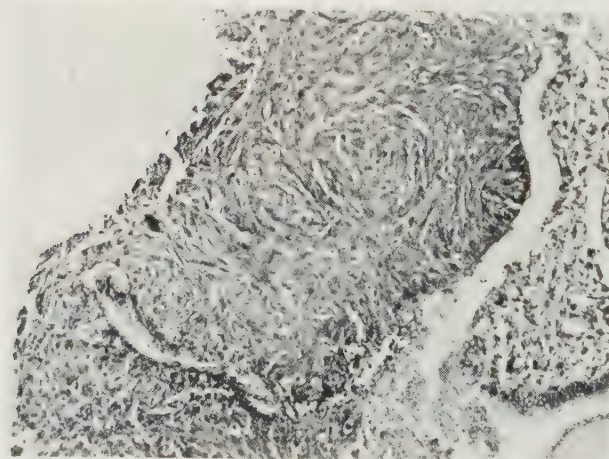


Abb. 56. Fall 49; die Karzinomdiagnose wird durch das Symptom der „geflechtartigen Verwerfung der Zellzüge“ ermöglicht; die periphere Schicht ist nur noch als schmaler Rest zu erkennen (Vergrößerung 145)

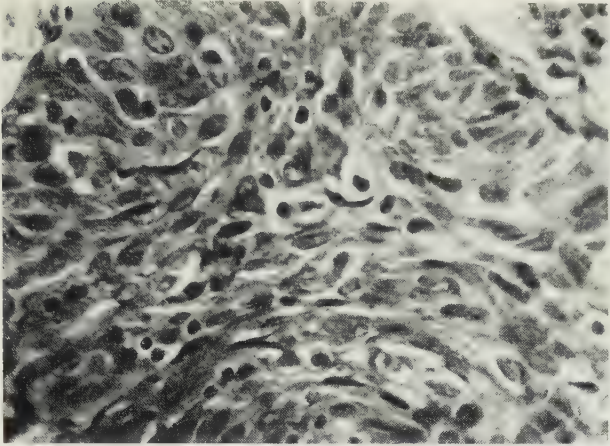


Abb. 57. Fall 49; geflechtartige Verwerfung der Zellzüge bei starker Vergrößerung (Vergrößerung 570)

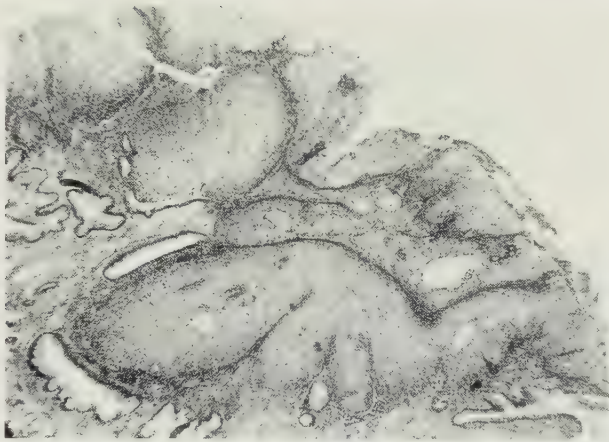


Abb. 58. Fall 49; größte Ausdehnung des Karzinoms; das Bindegewebe ist „strichförmig“ zusammengeschoben und „aus der Richtung gedrängt“ (Vergrößerung 34)

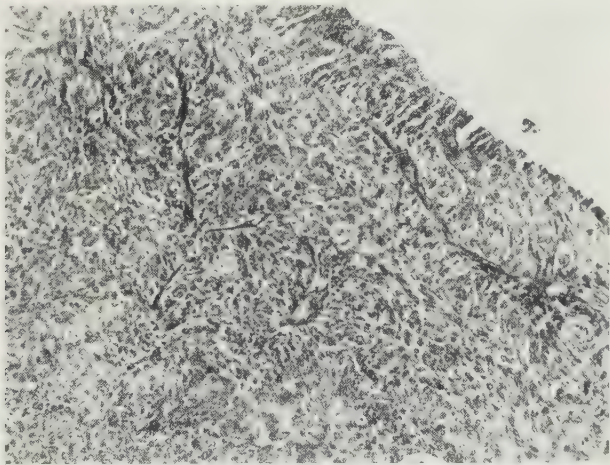


Abb. 59. Fall 49, frühes Karzinom; „ungeordnete Reste von Bindegewebssepten“ (Vergrößerung 145)

Die größte Ausdehnung des Karzinoms ist auf Abb. 58 dargestellt. Dieser Bezirk grenzt an das normale Zylinderepithel der Zervix. „Zweischichtung“ besteht hier nicht mehr, nach Verlust der peripheren Schicht ist ausschließlich das basale karzinomatöse Wachstum vorhanden. Es ist zu erkennen, daß das Karzinom aus basalen Wucherungen eines morphologisch nur gering veränderten Epithels hervorgegangen ist. Bereits bei Fall 42 wurde beobachtet, daß sich das Karzinom aus den basalen Schichten eines wenig veränderten Oberflächenbelages entwickelte und direkt in die Tiefe wuchs.

Man erkennt auf Abb. 58, daß bedeutende Wucherungen vorhanden sind, welche das „Bindegewebe strichförmig“ zusammengeschoben und „aus der Richtung gedrängt“ haben. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man vielfach kleine „ungeordnete Reste von Bindegewebssepten“ (Abb. 59). Ich habe diese Symptome oft bei frühen Karzinomen beobachtet und messe ihnen — besonders dem letztgenannten — Bedeutung für die Karzinom-Diagnose bei.

Der groben Form nach wächst dieses frühe Karzinom vorwiegend expansiv. Bei stärkerer Vergrößerung ist jedoch bereits an vielen Stellen Invasion festzustellen, z. B. auf Abb. 60 an der Spitze eines kleinen Zapfens. Dieser Bezirk ist von einem ziemlich breiten Saum „verwaschenen Bindegewebes“ umgeben. Dieses Symptom ist nicht etwa dadurch bedingt, daß diese Zone nicht in der Bildebene liegt; denn beim Spiel mit der Mikrometerschraube des Mikroskops ist dieser verwaschene Bindegewebssaum in allen Ebenen des histologischen Schnittes festzustellen. „Verwaschenes Bindegewebe“ wurde bei Invasion oft an umschriebenem Bezirk gefunden; es deutet darauf hin, daß das Karzinom an dieser Stelle erhöhte Aggression besitzt, so daß Kompression bzw. regressive Veränderungen des Bindegewebes resultieren. Da „verwaschenes Bindegewebe“ jedoch zuweilen auch in der Umgebung von Zapfen gutartigen Epithels beobachtet wurde, kann dieses Symptom nicht unbedingt als Anzeichen karzinomatöser Invasion gewertet werden, zumal man oft invasive Komplexe eines Karzinoms findet, welche nicht von einer „verwaschenen Bindegewebszone“ umgeben sind.

Der „verwaschene“ Bezirk (Abb. 60) zeigt auch das von FENNELL angegebene Symptom einer *eosinophilen Färbung*. Dieser Autor hat

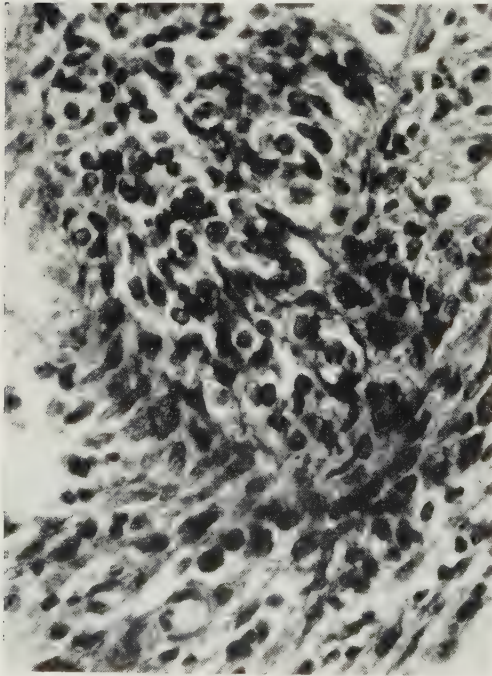


Abb. 60. Fall 49; verwaschenes (und eosinophiles) Bindegewebe an der Peripherie eines invasiven Karzinomzapfens (Vergrößerung 570)

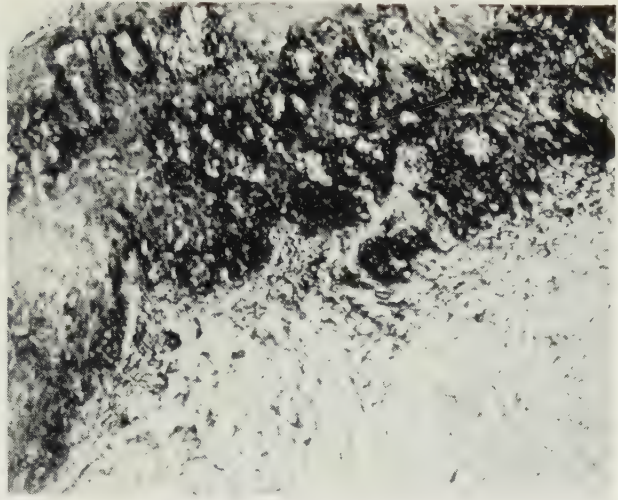


Abb. 61. Fall 49; das Karzinom umwächst zahlreiche Bindegewebsbezirke (Vergrößerung 145)

schwache, streifenförmige, eosinophile Anfärbung des angrenzenden Bindegewebes beobachtet, wenn sich ein „Carcinoma in situ“ in Drüsen befand. Uns scheint die Eosinophilie des Bindegewebes in der Umgebung mancher invasiver Komplexe eines Karzinoms besonders ausgeprägt zu sein, jedoch gelten für den Wert dieses Symptoms die gleichen Einschränkungen wie für das Symptom „verwaschenes Bindegewebe“.

Auf Abb. 61 sieht man eine Wucherung des Karzinoms in das Bindegewebe. Dabei werden zahlreiche *Bindegewebsbezirke umwachsen*; es handelt sich also nicht um einen Flachschnitt mit Papillenquerschnitten. Dieses Symptom ist oft bei frühen Karzinomen feststellbar; man muß aber berücksichtigen, daß auch durch gutartige Proliferationen ähnliche Bilder zustandekommen können.

In der Umgebung des Karzinoms fand sich II K Epith mit Parakeratose. Es ist anzunehmen, daß die Keratinisierung auf exogene Einflüsse zurückzuführen ist. Die Frage, ob Karzinom und Keratinisierung auf gleicher Ursache beruhen können, wird später erörtert werden.

Es handelt sich um ein primär exophytisches Karzinom, weshalb kolposkopisch sehr starker Karzinomverdacht bestand.

FALL 50 43 Jahre

Spek.: Erosion, Portio wegen Blutung aus dem Muttermund schlecht zu übersehen

Kolp.: papilläre Granulationen, suspekt

Zyt.: nicht beurteilbar, nur Sanguis (kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat)

Hist.: von der Oberfläche reichen Zapfen ins Bindegewebe (Abb. 62); man erkennt im Bereich des rechten kleineren Zapfens „*bogenförmige Verwerfung der Zellzüge*“. Ich habe erwähnt, daß dieses Symptom, besonders wenn es sich, wie bei diesem Fall, über kleinen Einwüchsen ins Bindegewebe findet, fast beweisend für Karzinom ist. Wir sehen dieses Symptom auch auf Abb. 63 neben weiteren Verwerfungen von Zellzügen, welche z. T. an der Oberfläche horizontal und gleichzeitig wellenförmig verlaufen. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man „ungeordnete Reste von Bindegewebssepten“ und „geflechtartige Verwerfung der Zellzüge“ (Abb. 64). Die Grenze

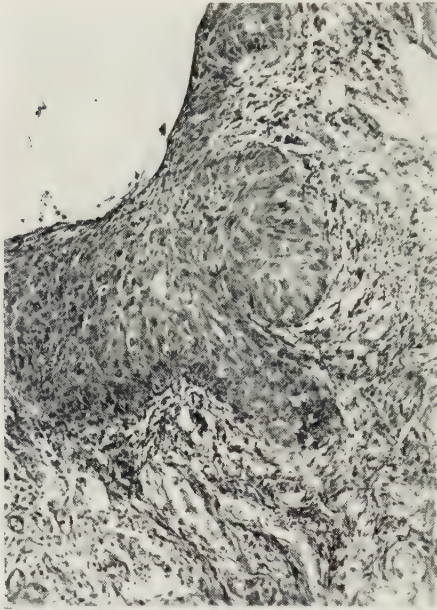


Abb. 62. Fall 50, frühes Karzinom; beginnendes Tiefenwachstum; bogenförmige Zellzüge über dem rechten, kleineren Zapfen (Vergrößerung 145)

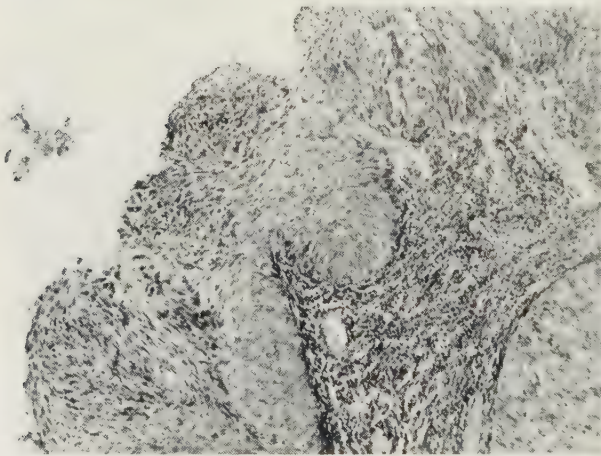


Abb. 63. Fall 50; an der Peripherie einige horizontal und gleichzeitig wellenförmig verlaufende Zellzüge; bogenförmige Zellzüge über dem mittleren Zapfen (Vergrößerung 145)

zum Bindegewebe ist hier schwer erkennbar. Abb. 65 zeigt einen kleinen invasiven Einwuchs mit verwaschenem und eosinophilem Bindegewebssaum. Tiefer im Bindegewebe werden isolierte Komplexe gefunden (Abb. 66 und 67), welche durch die geflechtartige Verwerfung der Zellzüge hier mit Sicherheit als Karzinom zu erkennen sind.

Die größte Ausdehnung dieses primär exophytischen Karzinoms befindet sich — wie bei Fall 49 — am Übergang zum Zylinderepithel der Zervix. Hier sieht man außerdem in der unmittelbaren Nachbarschaft des Karzinoms unter dem z. T. mehrschichtigen Zylinderepithel eines Faltenvorsprungs einen kleinen, ins Bindegewebe eingedrungenen Zapfen, welcher deutliche „bogenförmige Verwerfung der

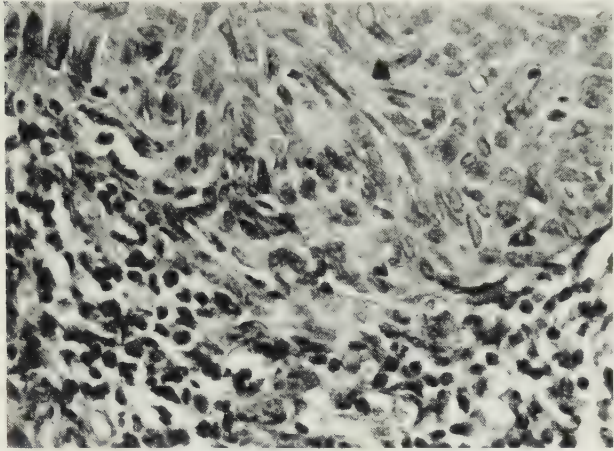


Abb. 64. Fall 50; geflechtartige Verwerfung der Zellzüge, die Grenze zum Bindegewebe ist undeutlich erkennbar (Vergrößerung 570)

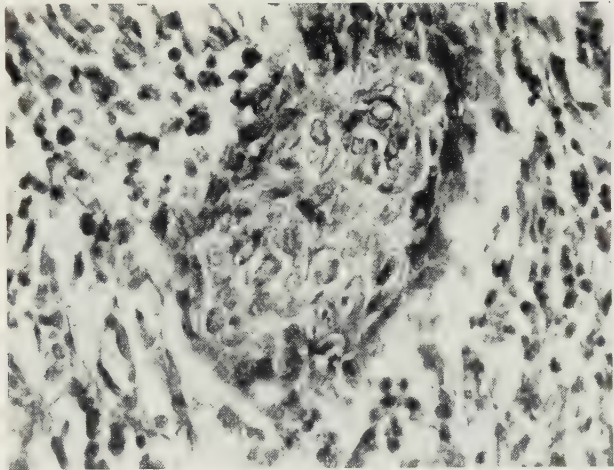


Abb. 65. Fall 50; invasiver Zapfen mit verwaschenem und eosinophilem Bindegewebsaum (Vergrößerung 570)

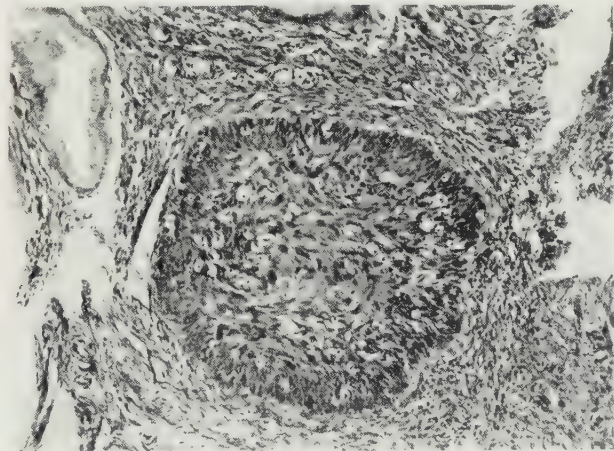


Abb. 66. Fall 50; Komplex im Bindegewebe, durch die geflechtartige Verwerfung der Zellzüge als Karzinom zu erkennen (Vergrößerung 145)

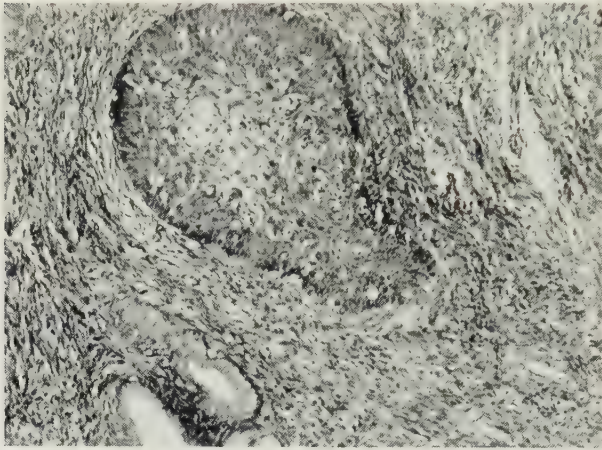


Abb. 67. Fall 50; wie Abb. 66; rechts unten verwaschener Bindegewebsaum (Vergrößerung 145)

Zellzüge“ aufweist (Abb. 68). Der darunter sichtbare, „verwaschene“ Bezirk läßt vermuten, daß es sich hier um Bindegewebe handelt, welches zu der Peripherie eines anderen invasiven Zapfens gehört. Es liegt also multizentrisches Wachstum des frühen Karzinoms vor. Ob es sich um eine Abklatschmetastase handelt — die unmittelbare Nachbarschaft des bereits weiter fortgeschrittenen Karzinoms könnte dafür sprechen — oder um eine andere Art der Kanzerisierung, muß vorerst offen bleiben. Auch bei Fall 97 wurden neben einem an der Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze bereits invasiven Karzinom kleine karzinomatöse Herde im Bereich des Schleimepithels der Zervix beobachtet.



Abb. 68. Fall 50; Faltenvorsprung der Zervix mit kleinem, isoliertem karzinomatösem Herd; bogenförmige Zellzüge (Vergrößerung 145)

b) Kolp.: atypisch, Zyt.: unverdächtig, Hist.: IV Epith

FALL 51 39 Jahre

Spek.: Erosion vordere Mm-Lippe mit zentraler, linsengroßer Vorwölbung

Kolp.: Ektopie, im Bereich der Vorwölbung etwas größere Trauben, nicht suspekt

Zyt.: II (kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat)

Hist.: man sieht auf der Übersichtsaufnahme (Abb. 69) Epithelzapfen, welche in Drüsen eingewachsen sind. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man Proliferation in breiter Front, welche von der Basis des Oberflächenepithels ausgeht (Abb. 70); an anderen Stellen werden ziemlich große Bindegewebsbezirke umwachsen (Abb. 71). Das Epithel befindet sich in Drüsen (Abb. 72), daneben sind aber auch kleine Proliferationen ins Bindegewebe vorhanden, wodurch die ursprüngliche Form der Drüsen verändert ist.

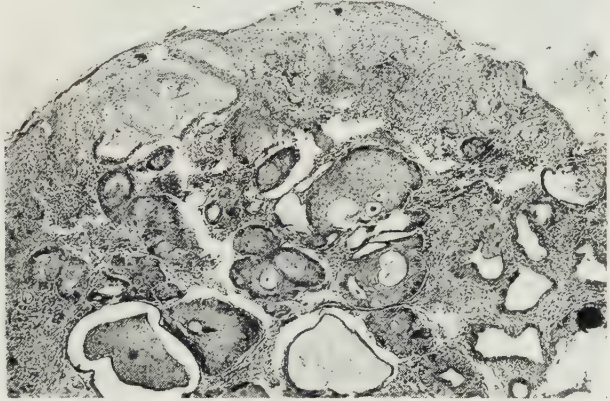


Abb. 69. Fall 51, starker Karzinomverdacht; Proliferation in zahlreiche Drüsen (Vergrößerung 55)

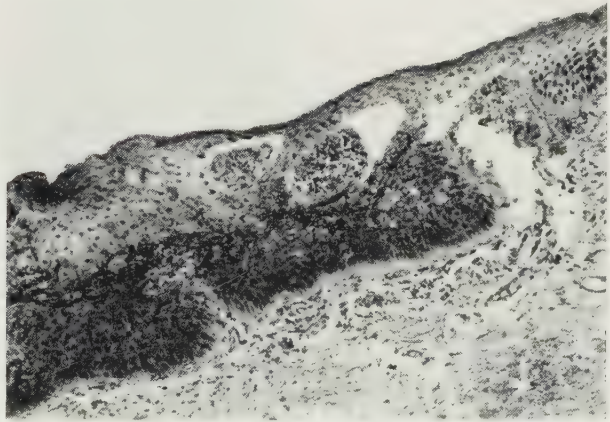


Abb. 70. Fall 51; die Proliferationen gehen von der Basis des Oberflächenepithels aus, mäßige Atypien (Vergrößerung 145)

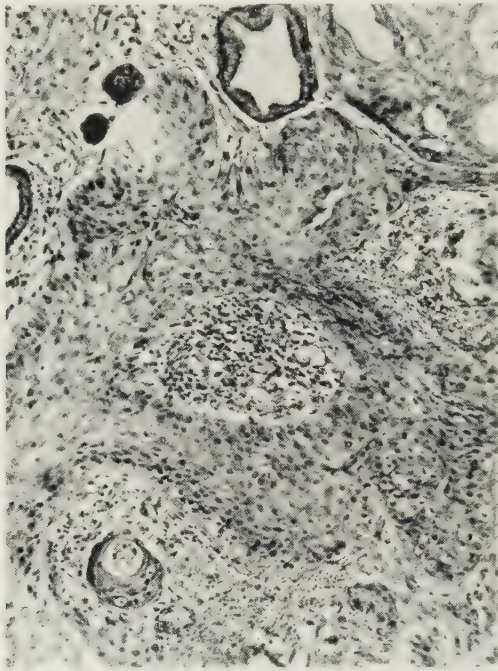


Abb. 71. Fall 51; ziemlich große Bindegewebsbezirke werden umwachsen (Vergrößerung 145)

Auf Grund der ausgedehnten Proliferation wurde dieser Fall in die Klasse „IV Epith“ eingereiht, obwohl keine hochgradigen Zell- und Kernatypien vorhanden sind. Ich vermute, daß die Epithelproliferationen von einem durch indirekte Metaplasie entstandenen Plattenepithel ausgehen, weil eine isolierte, kleine, polypöse Vorwölbung in einem Bezirk bestand, welcher kolposkopisch als Ektopie bezeichnet wurde; diese Ektopien sind in der Regel von Zylinderepithel bedeckt. Wie bei Zervixpolypen zu beobachten, besitzt das durch indirekte Metaplasie entstandene Epithel Tendenz zu gutartiger Proliferation ins Bindegewebe.

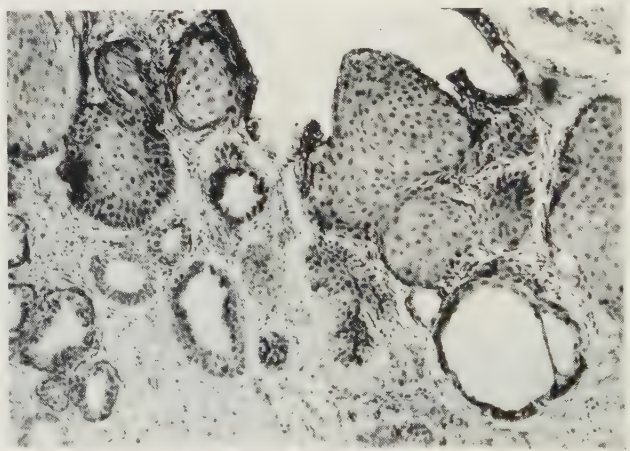
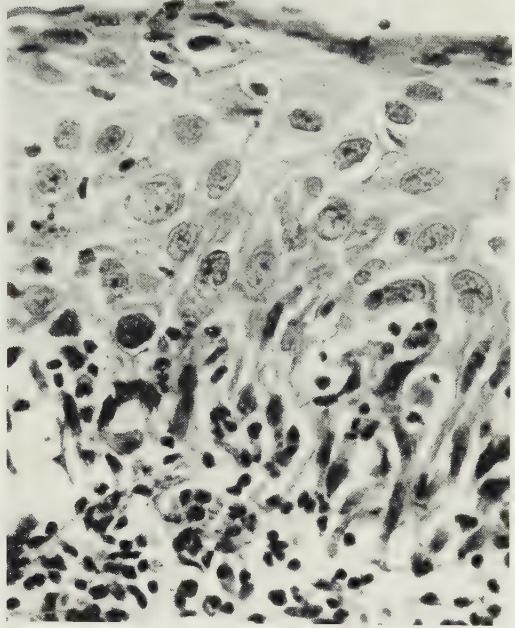


Abb. 72. Fall 51; Einwachsen des Epithels in Drüsen, daneben kleine Proliferationen ins Bindegewebe (Vergrößerung 145)

Abb. 73. Fall 52; hochgradige Epithel-
atypie (IV Epith), Entzündung des
Bindegewebes (Vergrößerung 570)



FALL 52 34 Jahre

1954 Kolp.: Umwandlungszone,
jodnegativer Bezirk,
Trichomonaden ϕ

Zyt.: II V

Hist.: IV Epith (Abb. 73) über entzündlich durchsetztem Bindegewebe

1955 Kolp.: Umwandlungszone, jodnegativer Bezirk

Zyt.: II B

Hist.: IV Epith, Entzündung des Bindegewebes.

Wir finden im Bereich jodnegativer Bezirke hochgradige Epithelatypien, welche m. E. entzündungsbedingt sind. Trichomonaden wurden nicht nachgewiesen.

FALL 53 41 Jahre

Kolp.: Umwandlungszone, rote Stippchen, vermehrt am linken Mm-Winkel, jodhell
(fraglich, ob als Grund zu beurteilen), Trichomonaden +

Zyt.: II TV

Hist.: IV Epith (Abb. 74). Es handelt sich um Epithelatypien bei Trichomonaden-Kolpitis.

c) Kolp.: atypisch, Zyt.: unverdächtig, Hist.: III Epith

FALL 54 33 Jahre

Spek.: Erosion, Trichomonaden +

Kolp.: Ektopie; an der Peripherie zungenförmige, grau-weiße Plattenepithelstreifen,
nicht suspekt, wohl Regenerationsepithel, jodhell

Zyt.: I TV

Hist.: III Epith, etwas entzündlich durchsetzt (Abb. 75). Epithelatypie bei Trichomonaden-Kolpitis.

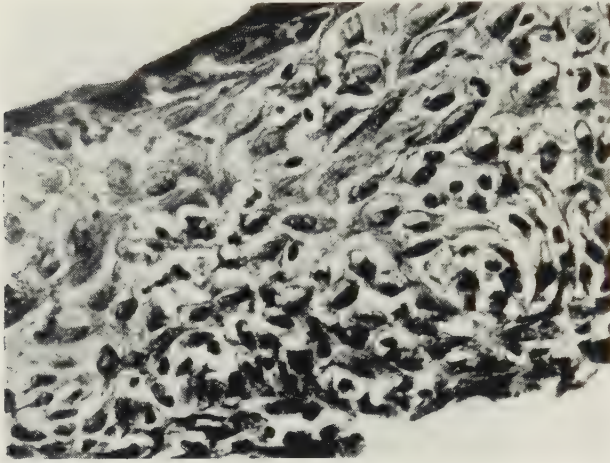


Abb. 74. Fall 53; hochgradige Epithelatybie (IV Epith) bei Trichomonaden-Kolpitis (Vergrößerung 570).

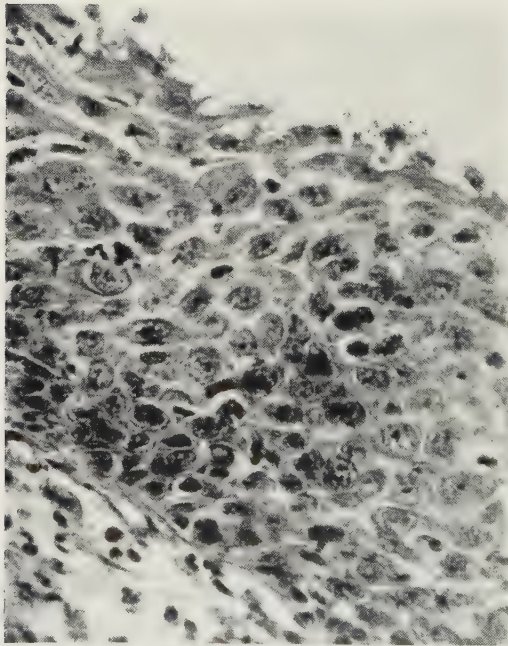


Abb. 75. Fall 54; mäßige Epithelatybie (III Epith) bei Trichomonaden-Kolpitis (Vergrößerung 570)

FALL 55 35 Jahre

Kolp.: Umwandlungszone, rote Stippchen, jodhell gefleckt; Trichomonaden +

Zyt.: I Tb

Hist.: III Epith, etwas entzündlich durchsetzt. Epithelatypie bei Trichomonaden-Kolpitis.

Die Fälle 52—55 zeigen, daß hochgradige epitheliale Atypien bei unverdächtigen Zellabstrichen und kolposkopisch gering atypischen Befunden vorkommen können. Derartig geringfügige Veränderungen können bei der kolposkopischen Untersuchung übersehen werden. Wir teilen deshalb die Ansicht von HAMPERL, KAUFMANN und OBER, nach welcher durch Kolposkopie und Zytodiagnostik nicht alle Epithelatypien der Portio erfaßt werden. Wie die Angaben in der Literatur, welche von diesen Autoren zusammengestellt wurden (Arch. Gynäk. 184: 273, 1953, Tabelle 6), zeigen, werden durch systematische histologische Untersuchungen von Portiogewebe signifikant mehr epitheliale Atypien (im Durchschnitt 2,42 %) ermittelt als durch Kolposkopie und Zytologie (0,49 %).

Neben Leukoplakie, Felderung und Grund müssen nach HFLD² folgende kolposkopische Befunde histologisch geklärt werden: scharfrandig jodnegativer, uncharakteristischer Bezirk, besonders wenn er sich an den äußeren Muttermund anschließt; rote Fläche, atypische Umwandlungszone, hyperkeratotische Drüsenmündungen innerhalb einer sekundär jodpositiven Umwandlungszone, blutende Umwandlungszone und Ektopie mit oder ohne Vaskularisation, Erosio vera.

Nach meinen Beobachtungen findet man bei Exzisionen aus kolposkopisch jodnegativen bzw. sogar nur jodhellen Bezirken bei Trichomonaden-Kolpitis häufig starke Epithelatypien (Fall 53 u. 55), welche besonders bei gleichzeitig vorhandenen entzündungsbedingten Proliferationen von Karzinom schwer zu unterscheiden sind (z. B. Fall 79). Auch die kolposkopisch sichtbaren Plattenepithelbezirke, welche sich von der Peripherie zungenförmig über eine Ektopie zum Muttermund erstrecken und nach Essigsäureeinwirkung grauweiß anfärben, zeigen oft hochgradige Epithelatypien (z. B. Fall 54 u. 104). Dieses Regenerationsepithel scheint auf einen entzündungsbedingten Reiz häufig mit Atypien zu reagieren. Es muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden, ob dies in besonderem Maße für ein durch indirekte Metaplasie entstandenes Epithel gilt. Wir fanden einmal in einem derartigen weißlich verfärbten, zungenförmigen Epithelbezirk eine angedeutet sichtbare Felderung.

d) Kolp.: atypisch, Zyt.: unverdächtig, Hist.: II und I Epith

Hierzu gehören 2 Fälle (56 u. 57) mit Trichomonaden-Kolpitis, bei welchen durch schwere chronische Entzündung in Epithelbereich und Bindegewebe ein kolposkopisch atypischer Befund verursacht wurde.

Wir beschließen das Kapitel II (kolp. atypische Befunde, unverdächtige Zellabstriche) mit einer tabellarischen Zusammenfassung der 181 Fälle = 3,6 % von 5000 insgesamt untersuchten Frauen (s. S. 80).

Bei den histologischen Untersuchungen wurden neben I Epith und II Epith

4 Karzinome

2 Fälle mit „starkem Karzinomverdacht“

3 Fälle mit IV Epith

und 2 Fälle mit III Epith ermittelt.

Tabelle 2. Fälle des Kapitels II

	Kolp.: Leukoplakie	Leukoplakie u. Felderung	Felderung				Grund	Condyl. acuminata	Sonstige kolp. atypische Befunde				Geburten
			Kerat.	Giemsa Präparat	Tricho	Geburten			Kerat.	Giemsa Präparat	Tricho		
Karzinome			Fall 42 (kolp. L bzw. F)		+	II			Fall 48 Fall 49 Fall 50	+	b — —	φ 	II I IV
Starker Karzinomverdacht			Fall 43 Fall 44		V	φ φ							
IV Epith									Fall 51 Fall 52 Fall 53		— V	φ +	II I I
III Epith									Fall 54 Fall 55			— +	II φ
II u. I Epith (Anzahl der Fälle)	69	6	50				7	3	2				
hist. nicht gesichert (Anzahl der Fälle)	23		9				1						
Gesamt: (Anzahl der Fälle)	92	6	62				8	3	10				

III. Kapitel

Kolposkopisch atypische Befunde, verdächtige Zellabstriche

Diese zweite große Gruppe meines Materials umfaßt 39 der 5000 untersuchten Frauen; es wurden also in 0,78 % kolposkopisch atypische Befunde und zugleich verdächtige Zellabstriche (Gruppe III-V) ermittelt. Diese Fälle wurden in 10 Untergruppen zusammengefaßt, in welchen jeweils die zytologischen Gruppen III-V und die epithelialen Veränderungen Karzinom, starker Karzinomverdacht, IV Epith, III Epith) berücksichtigt wurden. Die Beschreibung der Fälle wurde an Hand der tabellarischen Zusammenfassung (S. 82) vorgenommen. Neben der Numerierung der Untergruppe und der Nummer des einzelnen Falles sind in dieser Tabelle kurz vermerkt:

- a) der kolposkopische Befund, wenn Leukoplakie, Felderung oder Grund vorhanden waren; die sonstigen atypischen kolposkopischen Befunde sind in der Schilderung der einzelnen Fälle wiedergegeben (s. Kasuistik).
- b) Angaben über vaginale Mikroorganismen und Entzündung auf Grund der nach GIEMSA gefärbten Präparate; die Kennzeichnung von Trichomonaden erfolgte in einer besonderen Spalte (diese Angaben fehlen, wenn kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat vorlag).
- c) Vorhandensein von Keratinisierung.
- d) Anzahl der Geburten.

Bei der nun folgenden Darstellung der Fälle des Kapitels III wird — unter Zusammenfassung der Untergruppen mit gleichartigen histologischen Befunden — eine Aufzählung und Wertung der jeweils vorhandenen Merkmale gegeben. Die Beschreibung der einzelnen Fälle folgt in der Kasuistik (S. 103 ff.).

1—3. Kolp.: atypisch, Zyt.: V—III, Hist.: Karzinom

Durch gleichzeitig vorhandene kolposkopisch atypische Befunde und verdächtige Zellabstriche ermittelte ich 18 frühe Plattenepithel-Karzinome der Portio, welche bei blosser Spekulumuntersuchung nicht erkennbar waren. Vier dieser Patientinnen hatten Blutungsanomalien; diese 4 Karzinome wären also evtl. auch auf Grund der indizierten Abrasio erkannt worden. Die Zellabstriche von 16 dieser Fälle wurden mit IV bzw. V beurteilt; es ist von besonderer Bedeutung, daß in allen diesen Abstrichen 1 α Kerne vorhanden waren (z. B. Abb. 76, 80). Die Abstriche der beiden restlichen Patientinnen mit Karzinom wurden in Gruppe III eingereiht. Kolposkopisch traten 10 Karzinome als Leukoplakien, 7 als sehr suspekto Veränderungen (papilläre Erhebungen, glasige Bezirke, Gefäßanomalien usw.) in Erscheinung. Bei 7 Karzinomen wurde histologisch Keratinisierung festgestellt (s. Tabelle S. 82).

Das von mir ermittelte Symptom der „geflechtartigen Verwerfung der Zellzüge“, welches bereits auf S. 67 beschrieben wurde, ist bei 13 dieser 18 Karzinome deutlich nachweisbar (Fall 58: Abb. 77; Fall 60: Abb. 82 u. 92; Fall 61: Abb. 93; Fall 62:

Tabelle 3. *Fälle des Kapitels III*

	Zyt.: V	Kolp.	Kerat.	Giensa Präparat	Tri-cho	Ge-burten	Zyt.: IV	Kolp.	Kerat.	Giensa Präparat	Tri-cho	Ge-burten	Zyt.: III	Kolp.	Kerat.	Giensa Präparat	Tri-cho	Ge-burten
Karzi- nome	1. Fall 58	L				II	2. Fall 63			V	Φ	VI	3. Fall 74			V	Φ	Φ
	Fall 59	G	+	—		I	Fall 64			—		III	Fall 75				Φ	II
	Fall 60	IFG	+	—	+	II	Fall 65			—		Φ						
	Fall 61			—	+	II	Fall 66	L	+	V	Φ	I						
	Fall 62					Φ	Fall 67	L	+	A	Φ	II						
							Fall 68	L	+	V	Φ	IV						
							Fall 69	G	+	V	Φ	II						
							Fall 70	L	+	v	Φ	I						
							Fall 71	L	+	A	Φ	II						
							Fall 72	L	+	V	+	II						
Starker Karzinom- verdacht							Fall 73	L	+	—	Φ	II						
							4. Fall 76	L	+	V	+	II	5. Fall 79	L			+	II
							Fall 77	L	+	b	Φ	III	Fall 80	G	+		+	Φ
IV Epith							Fall 78	L, G	+		Φ	II	Fall 81	L			+	II
							6. Fall 82	L	+		+	I	7. Fall 83				+	I
													Fall 84	L, F	+		+	I
													Fall 85	L	+		+	I
													Fall 86	L	+		+	Φ
III Epith													Fall 87	L, G	+	b	+	III
							8. Fall 89	L	+		+	II	Fall 88	L			Φ	Φ
II und I Epith													9. Fall 90	F		A	Φ	I
													Fall 91				+	II
													Fall 92	F		V	Φ	
													Fall 93				+	
Hist. nicht gesichert													Fall 94	L			+	
													10. Fall 95	L		—	+	
													Fall 96					

Abb. 94; Fall 63: Abb. 97, 98 u. 99; Fall 64: Abb. 100; Fall 65: Abb. 104; Fall 66: Abb. 110; Fall 67: Abb. 117, 118 u. 119; Fall 68: Abb. 123; Fall 71: Abb. 144; Fall 72: Abb. 151, 153 u. 156; Fall 75: Abb. 161).

Bei 2 weiteren Karzinomen ist angedeutete Verwerfung der Zellzüge vorhanden (Fall 59: Abb. 79; Fall 73: Abb. 160).

Ich habe bereits ausgeführt, daß das Symptom der „geflechtartigen Verwerfung der Zellzüge“ bei deutlicher Ausprägung wohl mit Sicherheit ein Karzinom anzeigt. Ich habe es in dieser ausgeprägten Form bisher nur bei Karzinom gesehen. Es ist jedoch selten im Bereich des Oberflächenbelags erkennbar (Fall 61: Abb. 93; Fall 63: Abb. 97; Fall 67: Abb. 117 u. 119), sondern wird meist erst dann gefunden, wenn das Karzinom in Drüsen eingewachsen ist oder wenn beginnende Invasion vorliegt.

Die „bogenförmige Verwerfung der Zellzüge über kleinen Einwüchsen in das Bindegewebe“ (s. S. 59) wurde bei 8 Karzinomen des Kapitels III gesehen (Fall 60: Abb. 91; Fall 63: Abb. 96; Fall 66: Abb. 106 u. 107; Fall 67: Abb. 113 u. 116; Fall 68: Abb. 122 u. 123; Fall 70: Abb. 135 u. 136; Fall 72: Abb. 148 u. 149; Fall 75: Abb. 163). Dieses Symptom kann oft bereits im Oberflächenbelag festgestellt werden und ist bei deutlicher Ausprägung fast beweisend für ein Karzinom; das gleiche gilt für die „Spiralverwerfung der Zellzüge“, welche bei 5 dieser Karzinome ermittelt wurde (Fall 63: Abb. 98; Fall 64; Fall 65: Abb. 103; Fall 66: Abb. 111; Fall 72: Abb. 150).

Ich messe diesen drei Symptomen, welche bei Fall 63 besonders deutlich wahrnehmbar sind, insbesondere der „geflechtartigen Verwerfung der Zellzüge“, neben dem Nachweis einer karzinomatösen Invasion die größte Bedeutung für die morphologische Frühdiagnose des Plattenepithel-Karzinoms des Collum uteri bei. Ich konnte dadurch echte Karzinome erkennen, welche sich fast noch im intraepithelialen Stadium befanden (z. B. Fall 61: Abb. 93; Fall 63: Abb. 96 u. 97; Fall 66: Abb. 106—108; Fall 68: Abb. 123); vgl. auch Fall 49: Abb. 56; Fall 102: Abb. 229 u. 230. An anderen Bezirken war dann jeweils bereits sichere karzinomatöse Invasion in das Bindegewebe nachweisbar, lediglich bei einem Fall (67) wurde Invasion erst bei späteren Kontrolluntersuchungen ermittelt.

Ich beobachtete bei frühen Karzinomen oft noch andere Symptome, welchen auch Bedeutung für die Karzinomerkennung beigemessen wird. Da diese Kennzeichen bisweilen jedoch auch vorhanden sind, wenn kein Karzinom vorliegt, muß durch weitere Beobachtung geklärt werden, inwiefern ihnen diagnostische Bedeutung zukommt. Es sind dies:

a) Symptome bei epithelialen Elementen:

1. Bei 4 dieser frühen Karzinome fanden sich „Komplexe heller Zellen“ (Abb. 140, 145, 157, 162), welche von R. MEYER⁴ sowie von ANGEL und WITTIG bei fortgeschrittenen Plattenepithel-Karzinomen des Collum uteri beschrieben wurden.
2. Bei 4 Karzinomen sah ich kommaförmige Zellen und Kerne (Abb. 81, 95, 105, 127). Bei einigen Karzinomen bestanden an der Oberfläche in den basalen Zelhälften keilförmige (Abb. 81, 115) bzw. halbmondförmige Kerne (Abb. 89 und 122).
3. Verbindung von epithelialen Komplexen durch längsorientierte Zellzüge wurde bei 3 Karzinomen festgestellt (Abb. 124, 142, 152).
4. Deutliche Zwei-Schichtung im Bereich des Oberflächenbelags, bereits bei Fall 49: Abb. 55 beschrieben, wurde bei 5 Karzinomen dieses Kapitels III gefunden (Fall 59: Abb. 79; Fall 60: Abb. 90; Fall 69: Abb. 133; Fall 72; Fall 73: Abb. 157); das karzinomatöse Wachstum ging von der basalen, dunkler gefärbten Schicht aus.

5. Bei einigen frühen Karzinomen wurden an der Oberfläche horizontal verlaufende, wellenförmige Zellzüge beobachtet (Abb. 126), vgl. auch Abb. 63.
6. „Taillenförmige Einschnürung“ eines invasiven Zapfens, welche durch weitere Invasion an umgeschriebener Stelle zustandekommt, wurde mehrmals beobachtet (Abb. 120 u. 134); vgl. auch Abb. 232.
7. Häufig ist feststellbar, daß multiple, meist kleine Bindegewebsbezirke durch das Karzinom umwachsen werden, wie bereits auf S. 71 ausgeführt wurde (Abb. 92 u. 133).
8. Die Symptome der „Änderung der Polarität“ der Zellen bzw. der „Selbstinvasion“, welche von BECHTHOLD und REICHER beschrieben worden sind, fanden sich besonders deutlich ausgeprägt bei 3 Karzinomen (z. B. Abb. 102 u. 112).
9. Frühe Karzinome sind häufig kleinzellig und zeigen Uniformität der Zellen (Abb. 82, 83, 95, 104, 127, 147, 149). Es wurden somit die Feststellungen von HOFFMAN u. Mitarb. bestätigt (s. S. 95). Man findet bei frühen Karzinomen oft keine auffallenden Zell- und Kernatypien.

b) Symptome im Bindegewebe:

1. Das Symptom des „strichförmig zusammengeschobenen und aus der Richtung gedrängten Bindegewebes“ (s. S. 70) stellte ich bei 4 Karzinomen dieses Kapitels III fest (Abb. 79 u. 124); vgl. auch Abb. 58.
2. Mehrmals sah ich „ungeordnete Reste von Bindegewebssepten“ (vgl. Abb. 59). Diesem Symptom wird besondere Bedeutung beigemessen.
3. Invasive Zapfen waren bei 7 Karzinomen von einem „verwaschenen“ und oft „eosinophilen“ Bindegewebssaum (s. S. 70) umgeben (z. B. Abb. 120, 134, 143).
4. Das Bindegewebe an der Peripherie invasiver Zapfen kann Kernvermehrung (Abb. 139) bzw. ungeordnete Lagerung der Zellen mit gekörnten Kernen aufweisen (Abb. 154).
5. Durch das karzinomatöse Wachstum tritt oft Stauung von Blutgefäßen ein (Abb. 79, 105, 121, 135); vgl. auch Abb. 56.

Auffallend häufig wurde beobachtet, daß ein Karzinom an der Portiooberfläche durch einen kolposkopisch atypischen Befund in Erscheinung trat und hier im histologischen Schnitt nur geringe Ausdehnung aufwies, während an der Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze weitere Progredienz des karzinomatösen Wachstums vorhanden war (Fall 58, 60, 68, 72, 75; vgl. auch Fall 49 u. 50). Bei einem im Bereich der Zervix invasiven Karzinom wurde an der Portio lediglich II K Epith festgestellt (Fall 70).

Bei 6 Karzinomen wurde Zwei-Schichtung beobachtet. Bei Fall 49, 60 u. 69 verbreiterte sich die basale Schicht zunehmend, während die periphere immer schmaler wurde und schließlich nicht mehr nachweisbar war, so daß das Karzinom dann lediglich aus der gewucherten, ehemals basalen Schicht bestand. Es werden Mikrophotographien derjenigen Bezirke gebracht, an denen die basale Wucherung gerade beginnt (Abb. 53, 89, 128, 129). Derartige Bilder dürften den Beginn des Wachstums eines Plattenepithel-Karzinoms der Portio zeigen. Ein „Unterwachsen“, welches bei anderen Fällen erkannt wurde (z. B. Abb. 109), ist hier auszuschließen.

4—5. Kolp.: atypisch, Zyt.: IV u. III, Hist.: starker Karzinomverdacht

Durch gleichzeitig vorhandene kolposkopisch atypische Befunde und verdächtige Zellabstriche ermittelte ich 6 Fälle mit „starkem Karzinomverdacht“ (davon 4 mit Trichomonaden). Bei diesen 6 Fällen waren sowohl Epithelatypien als auch Eindringen eines atypischen Epithels in das Bindegewebe feststellbar, so daß die Abgrenzung von karzinomatöser Invasion Schwierigkeiten bereite.

Bei Fall 79 u. 80 (beide mit Trichomonaden-Kolpitis) bestand gleichzeitig starke Entzündung des Bindegewebes. Keratinisierung war nicht vorhanden, weshalb das Vorliegen entzündungsbedingter Atypien und Proliferationen im akuten bzw. subakuten Stadium der Entzündung angenommen wird, zumal bei frühen Karzinomen keine derartig hochgradigen Kernatypien gesehen wurden; dafür würde auch die bei Fall 79 nach 6 Monaten beobachtete Normalisierung des Befundes sprechen.

Es soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß ich gutartige Epithelproliferation in das Bindegewebe oft bei Entzündung von Epithel und Bindegewebe fand (z. B. Fall 76: Abb. 167; Fall 79: Abb. 179; Fall 80: Abb. 185 u. 186; Fall 83: Abb. 197, 198, 199); Fall 88: Abb. 212; Fall 89: Abb. 213; Fall 113: Abb. 259; Fall 123: Abb. 269). Auch VETTER beschreibt eine „entzündliche Epithelproliferation“ (*Gynaecologia*, Suppl. II ad Vol. 134 (1952) S. 186, Abb. 24). Es kann bei einzelnen Fällen außerordentlich schwierig sein, diese gutartige Epithelproliferation von karzinomatöser Invasion abzugrenzen. Dies trifft sowohl dann zu, wenn Proliferationen von atypischem Epithel ausgehen, wie es bei Entzündung häufig zu beobachten ist (z. B. Fall 79 u. 80) als auch insbesondere dann, wenn keine starken Atypien vorhanden sind (z. B. Fall 80: Abb. 190 u. Fall. 81: Abb. 192 u. 193).

Die Fälle dieser Untergruppen weisen gewisse Übereinstimmung mit den von HAMPERL, KAUFMANN und OBER während der Gravidität beobachteten „Carcinomata in situ“ bzw. „Mikrokarzinomen“ auf. Diese Autoren sind auf Grund zahlenmäßiger Überlegungen zu dem Schluß gekommen, daß es sich nicht um echte Karzinome handeln könne. Es müßte m. E. geprüft werden, inwieweit derartige Atypien in der Gravidität entzündungsbedingt sind. RUNGE⁴ hat ausgeführt, daß in der Schwangerschaft Auflockerung des Bindegewebes einerseits und Anregung der Epithelproliferation andererseits besondere Verhältnisse an der Epithel-Bindegewebsgrenze schaffen. Auch bei Entzündungen, insbesondere Trichomonaden-Kolpiden, bestehen m. E. vergleichbare Verhältnisse sowohl hinsichtlich des Reizes auf das Epithel, welcher sich durch Atypien und Proliferationen äußert, als auch hinsichtlich der — hier entzündungsbedingten — Auflockerung des Bindegewebes.

Bei starker vaginaler Entzündung, insbesondere Trichomonaden-Kolpitis, kann geflechtartige Verwerfung der Zellzüge angedeutet sichtbar sein (z. B. Fall 79 u. 80). Es ist fraglich, ob sie sich wieder zurückbildet oder das Symptom der „geflechtartigen Verwerfung der Zellzüge“ daraus entsteht. Würde das letzte zutreffen, so könnte die hier vorhandene, angedeutet geflechtartige Verwerfung der Zellzüge als Hinweis dafür gewertet werden, daß auf Grund eines entzündungsbedingten Reizes ein Karzinom entsteht.

Wenn man davon ausgeht, daß zwischen Entzündung und Karzinomgenese ein Zusammenhang besteht, so dürfte das Karzinomwachstum erst im chronischen Stadium der Entzündung manifest werden; dafür spricht das häufige Auftreten von Keratinisierung sowohl im chronischen Stadium einer Entzündung (s. Kapitel II) als auch bei starkem Karzinomverdacht und frühen Karzinomen.

Auf Grund der morphologischen Befunde ist zu erwägen, ob vor allem das für zahlreiche Entzündungen als Restzustand anzusehende keratinisierte Stadium bei einzelnen Fällen einen Übergang zum karzinomatösen Wachstum darstellt, bei wel-

chem — wie z. B. bei den von mir ermittelten frühen Karzinomen — häufig Keratinisierung beobachtet wird. Wir finden nämlich bei 4 Fällen mit starkem Karzinomverdacht“, davon 2 mit Trichomonaden, Keratinisierung neben starken, entzündungsbedingten Atypien und verdächtiger Proliferation ins Bindegewebe (Fall 76, 77, 78, 81). Bei einem dieser Fälle besteht (wie bei Fall 79 u. 80) angedeutet eine geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (Abb. 176), bei einem weiteren sind kleine, uniforme Zellen vorhanden (Abb. 192 u. 193), wie bei frühen Karzinomen häufig beobachtet.

5 dieser 6 Fälle mit „starkem Karzinomverdacht“ (davon 3 mit Trichomonaden) traten kolposkopisch als Leukoplakie in Erscheinung (s. Tabelle S. 82).

6—8. Kolp.: atypisch, Zyt.: IV u. III, Hist.: IV Epith und III Epith

Hierzu gehören 7 Fälle mit IV Epith und einer mit III Epith. Bei 7 Patientinnen wurden Trichomonaden nachgewiesen. Es wurden hochgradige, durch Entzündung bedingte Epithelatypien und Proliferationen festgestellt, welche sich z. T. wohl im Bereich eines durch indirekte Metaplasie entstandenen Epithels entwickelt haben. Ich vermute, daß sich entzündungsbedingte Epithelatypien und Proliferationen an der Portio häufig in einem derartigen Epithel ausbilden. Während dies bei einzelnen Fällen noch erkannt werden kann, ist eine Feststellung unmöglich, wenn das durch indirekte Metaplasie entstandene Epithel vielschichtig geworden ist, seinen Zylinderepithelbelag verloren hat und sich dann nicht mehr vom eigentlichen Plattenepithel unterscheiden läßt.

Das häufige Vorkommen von Keratinisierung im Zusammenhang mit Entzündung ist auch bei diesen 8 Fällen mit IV Epith bzw. III Epith augenscheinlich. Bei 7 (davon 6 mit Trichomonaden) bestand eine Leukoplakie, bei 6 (davon 5 mit Trichomonaden) wurde Keratinisierung festgestellt. Die Atypien sind im keratinisierten Zustand im allgemeinen weniger stark, bleiben bei einzelnen Fällen jedoch auch bei Keratinisierung unverändert bestehen (Fall 84 u. 85). Selbst dann, wenn Trichomonaden nicht mehr nachweisbar sind, können sowohl keratinisierte (Fall 89) als auch nichtkeratinisierte entzündungsbedingte Epithelatypien persistieren; bei Fall 87 ist sogar Zunahme der Atypien zu beobachten.

Bei Fall 87 (Abb. 209) und einem weiteren Fall dieses Kapitels (Fall 80: Abb. 188) fand ich epitheliale Veränderungen, welche sich m. E. in einer Phase der Regeneration nach entzündungsbedingten Atypien und Epithelproliferationen befinden.

Ich gebe abschließend eine Übersicht über Vorkommen von Trichomonaden, Leukoplakien und Keratinisierung bei den 39 Fällen dieses Kapitels. Bei 7 Patientinnen lag kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat vor, bei 18 der restlichen 32 Frauen wurden Trichomonaden festgestellt.

Bei 12 der 18 Frauen mit Karzinom lagen nach GIEMSA gefärbte Präparate vor, in welchen 3mal Trichomonaden und 5mal Vaginitis ohne Trichomonaden (V) zu diagnostizieren waren. Leukoplakie wurde bei 10, Keratinisierung bei 7 Frauen mit Karzinom ermittelt.

Bei den 14 Fällen mit den histologischen Befunden „starker Karzinomverdacht“, IV Epith und III Epith (alle mit nach GIEMSA gefärbtem Präparat) wurden Trichomonaden 11mal gefunden. Leukoplakie wurde bei 12, Keratinisierung bei 10 dieser 14 Fälle festgestellt.

IV. Kapitel

Verdächtige Zellabstriche, keine atypischen kolposkopischen Befunde

Es folgt die Besprechung der dritten großen Gruppe meines Materials. Verdächtige Zellabstriche (Gruppe III—V) ohne gleichzeitig vorhandene atypische kolposkopische Befunde — zumindest bei der Erstuntersuchung, welche den Anlaß zu weiteren Kontrollen gab — wurden bei 64 von 5000 Fällen, also in 1,28 % festgestellt; sie sind in der tabellarischen Zusammenfassung S. 88—89 enthalten. Es ist zu vermerken, daß Fall 132 und 133 Pessarträgerinnen sind. Man ersieht aus der Tabelle, daß bei 14 Frauen (Untergruppe 11—12) keine Exzision durchgeführt wurde, da bei späteren, meist mehrfachen Nachuntersuchungen auf Grund von Kolposkopie und Zytodiagnostik kein Verdacht bestand. Bei weiteren 13 Frauen (Untergruppe 13—15) war eine histologische Sicherung nicht möglich, da sie nicht zur Nachuntersuchung gekommen sind (darunter 3 Frauen mit Aborten: Fall 152—154). Eine Patientin (Fall 149, Trichomonaden +) fand sich erst nach 3 Jahren ein; es bestand ein Kollumkarzinom der Gruppe II. Dieses Karzinom wurde bei der Auswertung meines Materials nicht berücksichtigt.

Die Fälle dieses Kapitels sollen hier nur zusammenfassend dargestellt werden. Die Beschreibung der einzelnen Fälle folgt in der Kasuistik (S. 174 ff).

1—2. Zyt.: V—III, Kolp.: nicht atypisch, Hist.: Karzinom

Allein durch verdächtige Zellabstriche ermittelte ich 6 Karzinome, welche also bei Spekulum- und kolposkopischer Untersuchung nicht erkannt worden sind. Dies beruht darauf, daß es sich um ein im Bereich des Zervikalkanals lokalisiertes Plattenepithel-Karzinom (Fall 98), bzw. um endophytische Karzinome der Portio gehandelt hat (Fall 100 u. 101). Das letztgenannte Karzinom trat bei späterer Nachuntersuchung kolposkopisch durch kleinste, multiple Leukoplakien in Erscheinung.

Bei 2 Frauen bestanden Blutungsanomalien, so daß diese Karzinome evtl. auch auf Grund der indizierten Abrasio erkannt worden wären. In den Zellabstrichen waren bei diesen 6 Karzinomen 1 α Kerne vorhanden (z. B. Abb. 217).

In den histologischen Präparaten finden wir bei einem Karzinom deutliche geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (Abb. 231 u. 233), verwaschene Bindegewebssäume (Abb. 232) und an der Oberfläche bogenförmige Verwerfung über beginnend invasiven Einwüchsen (Abb. 229 u. 230). Auch bei 2 weiteren Karzinomen ist Verwerfung der Zellzüge zu sehen (Abb. 220 u. 226).

Multizentrisches Karzinomwachstum, bereits bei mehreren frühen Karzinomen beobachtet (z. B. Fall 48, 50, 60, 66), ist auch bei Fall 97 u. 102 eindeutig feststellbar. Das Karzinom ist bei einem derartigen Fall an einem Bezirk meist weiter, an den anderen weniger weit fortgeschrittenen und z. T. noch intraepithelial lokalisiert (Fall 66 u. 97), so daß angenommen werden kann, daß die karzinomatösen Herde nacheinander entstanden sind.

Tabelle 4. Fälle des Kapitels IV

	Zyt.: V			Ge- burten			Zyt.: V			Ge- burten			Zyt.: III			Giensa- Präparat			Ge- burten		
	Kerat.	Präparat	Tricho	Kerat.	Präparat	Tricho	Kerat.	Präparat	Tricho	Kerat.	Präparat	Tricho	Kerat.	Präparat	Tricho	Kerat.	Präparat	Tricho	Kerat.	Präparat	Tricho
Karzinome	1. Fall 97	v	Ø	I			2. Fall 100		+	I			4. Fall 104		Ø	V			III		
	Fall 98	V	Ø	IV			Fall 101			I			Fall 105		Ø	A			II		
	Fall 99	—		XIII			Fall 102			II											
Starker Karzinom- verdacht							3. Fall 103	+	+	II											
IV Epith							5. Fall 106	+	+	I			6. Fall 108		+				I		
							Fall 107	+		VI			Fall 109		+				II		
													Fall 110		+				III		
													Fall 111		+				I		
													Fall 112	+	—				II		
													Fall 113		Ø	V			II		
III Epith													Fall 114		Ø	A			I		
							7. Fall 115	+	+	I			8. Fall 116	+	—				IV		
													Fall 117		+				I		
													Fall 118	+	—				III		
													Fall 119	+	Ø	V			I		
II und I Epith							9. Fall 120			I			10. Fall 122	+	Ø	v			I		
							Fall 121	V	+	I			Fall 123		+						
													Fall 124		—						
													Fall 125		+						
													Fall 126		+						
													Fall 127		+						
													Fall 128		Ø	B					
													Fall 129		+						
													Fall 130		Ø	V					
													Fall 131		+						
													Fall 132		—						
													Fall 133		Ø	L					

	Zyt.: V	Kerat.	Giensa Präparat	Tricho	Ge- burten	Zyt.: IV	Kerat.	Giensa Präparat	Tricho	Ge- burten	Zyt.: III	Kerat.	Giensa Präparat	Tricho	Ge- burten
Hist. nicht gesichert, je- doch bei späteren Nachunter- suchungen zyt. u. kolp. nicht ver- dächtig						11. Fall 134			+		12. Fall 138		V	Ø	
						Fall 135		B	Ø		Fall 139		A	Ø	
						Fall 136		A	Ø		Fall 140		—		
						Fall 137		A	Ø		Fall 141		—		
											Fall 142			+	
											Fall 143		A	Ø	
											Fall 144			+	
											Fall 145			+	
											Fall 146			+	
											Fall 147			+	
Hist. nicht gesichert	13. Fall 148					14. Fall 149					15. Fall 151		—		
						Fall 150		B	+		Fall 152			+	
									Ø		Fall 153			+	
											Fall 154		B	Ø	
											Fall 155			+	
											Fall 156			+	
											Fall 157			+	
											Fall 158			+	
											Fall 159		—		
											Fall 160		v	Ø	

3—4. Zyt.: IV und III, Kolp.: nicht atypisch, Hist.: starker Karzinomverdacht

Bei 3 Fällen, welche allein durch verdächtige Zellabstriche ermittelt wurden, liegt „starker Karzinomverdacht“ vor. Bei 2 dieser Fälle besteht Verdacht auf karzinomatische Invasion (Fall 103, 104); Fall 103 (mit Trichomonaden-Kolpitis) weist an der Oberfläche eines atypischen Epithels Keratinisierung auf (IV K Epith).

5—8. Zyt.: IV und III, Kolp.: nicht atypisch, Hist.: IV Epith und III Epith

Allein durch verdächtige Zellabstriche wurden 14 Fälle mit IV Epith und III Epith ermittelt; Fall 112 (mit Trichomonaden-Kolpitis) zeigt eine einmalig beobachtete Häufung von Riesenzellen mit hyperchromatischen Riesenkernen (Abb. 254). Die Anwesenheit von Trichomonaden in 10 dieser 14 Fälle weist wiederum auf die ursächliche Bedeutung dieser Flagellaten für die Genese hochgradiger Epithelatyphen hin. Bei einigen Fällen trat keine Normalisierung der zytologischen und histologischen Befunde ein, obwohl Trichomonaden nicht mehr nachweisbar waren (Fall 110, 111, 115, 117).

Es ist bemerkenswert, daß auch bei diesen lediglich auf Grund verdächtiger Zellabstriche ermittelten Fällen eine Keratinisierungstendenz entzündungsbedingter Epithelveränderungen zum Ausdruck kommt. Obwohl kolposkopisch keine Leukoplakie diagnostiziert worden war, wurde histologisch in 7 dieser 14 Fälle — davon 5 mit Trichomonaden-Kolpitis — keratinisiertes Epithel festgestellt (s. Tabelle 4), welches sich meist nur an kleinen Bezirken befand und deshalb bei der verhältnismäßig schwachen kolposkopischen Vergrößerung nicht erkennbar war.

Bei Fall 115 wurden Auftreten einer Leukoplakie nach Trichomonaden-Kolpitis, Keratinisierung und deutliche Prosoplasie beobachtet; auch ein weiterer Fall mit Trichomonaden (108) wies Prosoplasie auf, ohne daß Keratinisierung bestand.

Die epithelialen Atypien sind nach Keratinisierung meist weniger stark als zuvor. Dies ist besonders eindrucksvoll bei Fall 112 zu beobachten, bei welchem in denselben Schnitten höchstgradige Epithelatyphen bei Trichomonaden-Kolpitis (IV Epith), zugleich aber auch keratinisiertes Epithel mit mäßigen Atypien (III K Epith) gefunden wurden. Es wurde bereits erwähnt, daß man aus derartigen Befunden Aufschlüsse über die Morphologie des nach Entzündung regenerierten Epithels erhält. Der Rückgang der Atypien beim keratinisierten Epithel berechtigt nicht zu dem Schluß, daß dieses nun völlig unverdächtig sei. Auch HAMPERL, KAUFMANN und OBER beobachteten ein sog. „Carcinoma in situ“ bei einer Schwangeren, welches sich deutlich durch größere Unreife und Atypie von einem nach 3 Jahren aufgetretenen invasiven Kollumkrebs unterschied. Bei einzelnen Fällen mit Trichomonaden waren Atypien auch im keratinisierten Zustand als III K Epith (Fall 89 u. 115) bzw. als IV K Epith (Fall 85 u. 107) vorhanden, bei Fall 103 lag „starker Karzinomverdacht“ vor. Es ist die Frage zu stellen, ob es bei ungestörter Entwicklung derartiger entzündungsbedingter Epithelatyphen zur Entstehung eines Karzinoms kommen kann.

Bei einigen Fällen wurde nach Probeexzision Normalisierung von Zellabstrichen (Fall 110, 119) und hist. Befunden (Fall 113, 115) festgestellt.

Mehrmals hatte ich den Eindruck, daß sich Atypien in einem durch indirekte Metaplasie entstandenen Epithel entwickelt hatten.

Es ist bemerkenswert, daß ich bei meinen Patientinnen, unter welchen sich 300 Gravide befanden, keine verdächtigen Zellabstriche bei intakter Gravidität gefunden habe.

Die Fälle des Kapitels IV zeigen, daß hochgradige Epithelotypien und selbst invasive Karzinome vorhanden sein können, ohne daß auf Grund des kolposkopischen Befundes Verdacht ausgesprochen wird.

Abschließend soll eine Übersicht über Vorkommen von Trichomonaden und Keratinisierung bei den 64 Fällen dieses Kapitels IV gegeben werden.

Bei 7 Patientinnen lag kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat vor; bei 34 der restlichen 57 Frauen wurden Trichomonaden festgestellt. Vaginitis ohne Trichomonaden (V) bestand außerdem bei 7 Fällen.

Bei 5 der 6 Frauen mit Karzinom lagen nach GIEMSA gefärbte Präparate vor, in welchen einmal Trichomonaden und einmal Vaginitis ohne Trichomonaden zu diagnostizieren waren. Keratinisierung wurde hier nicht beobachtet.

Bei 16 der 17 Frauen mit den histologischen Befunden „starker Karzinomverdacht“, IV Epith und III Epith waren nach GIEMSA gefärbte Präparate vorhanden; Trichomonaden wurden bei 11, Vaginitis ohne Trichomonaden bei 3 Patientinnen nachgewiesen; Keratinisierung wurde bei 8 dieser Fälle festgestellt.

V. Kapitel

Vergleich der Leistungsfähigkeit von Kolposkopie und Zytodiagnostik

Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, können dadurch, daß die atypischen epithelialen Veränderungen nach der Art ihrer Erkennung jeweils in einem besonderen Kapitel zusammengefaßt worden sind, die Ergebnisse von Kolposkopie und Zytodiagnostik miteinander verglichen werden.

	Karzinome	starker Karzinomverdacht	IV Epith	III Epith
1. Durch alleinige kolp. Atypien wurden ermittelt (Kapitel II)	4	2	3	2
2. Durch kolp. Atypien und gleichzeitig vorhandene verdächtige Zellabstriche wurden ermittelt (Kapitel III)	18	6	7	1
3. Allein durch verdächtige Zellabstriche wurden ermittelt (Kapitel IV)	6	3	9	5
4. insgesamt bei 5000 Fällen	28	11	19	8

	Karzinome	starker Karzinomverdacht	IV Epith	III Epith
5. in ‰ von 5000 Fällen	0,56 $\begin{smallmatrix} +0,4 \\ -0,25 \end{smallmatrix}$	0,22 $\begin{smallmatrix} +0,25 \\ -0,14 \end{smallmatrix}$	0,38 $\begin{smallmatrix} +0,35 \\ -0,2 \end{smallmatrix}$	0,61 $\begin{smallmatrix} +0,4 \\ -0,27 \end{smallmatrix}$
6. Bei alleiniger Durchführung kolp. Untersuchungen wären erkannt worden (1 + 2)	22	8	10	3
7. Bei alleiniger Durchführung von Zellabstrichen wären erkannt worden (2 + 3)	24	9	16	6
8. Auf Grund einer wegen Blutungsstörungen indizierten Abrasio wären evtl. erkannt worden (s. Kasuistik)	6			

Bei Vergleich der Anzahl der Fälle unter 6) und 7) mit der Summe der sowohl durch Kolposkopie als auch durch Zytodiagnostik ermittelten Fälle unter 4) sieht man, daß die Zytodiagnostik eine etwas höhere Leistung aufweist als die Kolposkopie. Es muß aber berücksichtigt werden, daß die Patientin nach Feststellung eines verdächtigen Zellabstrichs zur Nachuntersuchung bestellt und dann eine nochmalige kolposkopische Untersuchung vorgenommen wurde. Dabei fand sich meist doch ein Anhalt für die Lokalisation der durchzuführenden Probeexzision, wenn es auch nur ein jodheller Bezirk oder ein atypischer Gefäßverlauf war. Dadurch waren wir in der Lage, die verdächtigste Stelle zu exzidieren. Diese Möglichkeit besteht bei alleiniger zytologischer Untersuchung nicht, so daß durch gleichzeitige Anwendung der Kolposkopie die Ergebnisse der Zytodiagnostik verbessert werden können. Man kann somit feststellen, daß Kolposkopie und Zytodiagnostik hinsichtlich der Erfassung der Karzinome früher Stadien und der hochgradigen Epithelotypen etwa gleichwertig sind.

Bei Anwendung nur einer der beiden Suchmethoden wird bereits eine ziemlich weitgehende Erfassung besonders der wichtigsten Gruppen Karzinom und „starker Karzinomverdacht“ erreicht. Es können durch die Zytodiagnostik insbesondere auch die ausschließlich im Zervikalkanal lokalisierten (z. B. Fall 97) und die endophytischen (z. B. Fall 101) Karzinome der Portio ermittelt werden, welche bei alleiniger kolposkopischer Untersuchung entgehen können. Die primär exophytischen frühen Karzinome der Portio sind kolposkopisch oft mit weitgehender Sicherheit zu erkennen (z. B. Fall 49).

Es ist festzustellen, daß die Zytodiagnostik im allgemeinen die hochgradigen Epithelotypen aufdeckt (IV Epith und III Epith), welche vorwiegend durch Entzündung bedingt sind (akutes und subakutes Stadium), während durch die Kolposkopie vor allem die keratinisierten Restzustände nach Entzündung ermittelt werden (II K Epith, III K Epith, IV K Epith bzw. Karzinom, s. Kapitel II u. III). Diese werden außerdem durch die Zytodiagnostik erfaßt, wenn die Zellatypien im keratinisierten Zustand bestehen bleiben (III K Epith, IV K Epith bzw. Karzinom).

Von den 5000 untersuchten Patientinnen wiesen auf:

190 Frauen (3,8 ‰) kolposkopisch atypische Befunde (Kapitel II u. III.)*)

103 Frauen (2,06 ‰) verdächtige Zellabstriche der zytologischen Gruppen III—V (Kapitel III u. IV).

* Die auf S. 28 erwähnten 30 Frauen, welche auf Grund eines vorher ermittelten kolposkopisch atypischen Befundes bestellt worden waren, sind in dieser Zahl nicht enthalten.

Es müssen also bei der histologischen Sicherung aller kolposkopisch erkannten Atypien annähernd doppelt so viel Exzisionen vorgenommen werden als bei der histologischen Sicherung aller durch verdächtige Zellabstriche ermittelten Fälle. Dies könnte als Nachteil der Kolposkopie erscheinen. Da jedoch die Färbung der Zellabstriche zeitraubender und ihre Beurteilung schwieriger ist als die Ermittlung auffallender kolposkopischer Atypien (z. B. Leukoplakie, Felderung, Grund), kann bei Durchführung nur einer Methode doch die Kolposkopie empfohlen werden. Es ist grundsätzlich jede Portio kolposkopisch zu untersuchen (SEGSCHNEIDER).

Optimale Ergebnisse liefert die gleichzeitige Anwendung beider Suchmethoden. Bei diesem Vorgehen kann in einzelnen Fällen bei kolposkopisch gering atypischem Befund und unverdächtigen Zellabstrichen von einer Exzision Abstand genommen werden, jedoch nur dann, wenn die Durchführung weiterer Kontrolluntersuchungen sicher gewährleistet ist. Im allgemeinen empfiehlt sich jedoch auch bei gleichzeitiger Anwendung der Zytodiagnostik die histologische Sicherung eines kolposkopisch atypischen Epithels, welche bei alleiniger Durchführung der Kolposkopie unbedingt erforderlich ist.

Untersuchungen, welche einen Vergleich der Leistungsfähigkeit von Kolposkopie und Zytodiagnostik erlauben, wurden auch an der Zürcher Klinik durchgeführt (HELD); nach GLATTHAAR² wurden von insgesamt 12 „Mikrokarzinomen“ und 27 „Oberflächenkarzinomen“ bei 6870 Patientinnen erfaßt:

	„Mikrokarzinome“	„Oberflächenkarzinome“
durch Kolposkopie	12	24 (+ 2 Kontrollfälle)
durch Zytologie	11	23

Auch diese Ergebnisse sprechen für die annähernde Gleichwertigkeit der beiden Suchmethoden.

VI. Kapitel

Vaginale Entzündung und Genese von epithelialen Atypien und Plattenepithelkarzinom der Portio

An Hand meines Materials wurde wiederholt dargelegt, daß vaginale Entzündungen, vor allem Trichomonaden-Kolpitiden, bedeutenden Einfluß auf die Entstehung von atypischen epithelialen Veränderungen haben können; auf mögliche Zusammenhänge zwischen Entzündung und Genese des Kollumkarzinoms wurde hingewiesen. Es soll nun unter Berücksichtigung der Ausführungen in der Literatur zu folgenden Punkten Stellung genommen werden:

1. zytologische Atypien bei vaginaler Entzündung,
2. histologische Atypien bei vaginaler Entzündung,
3. Zusammenhänge zwischen entzündungsbedingtem Reiz und Karzinomgenese.

1. Zytologische Atypien bei vaginaler Entzündung

PAPANICOLAOU¹ führt aus, daß bei Entzündung zahlreiche Parabasalzellen mit vergrößerten Kernen, Anisozytose und Anisonukleose vorhanden sein könnten. Einige Zellen seien azidophil und hätten kleine pyknotische Kerne. Bei Trichomonaden-Kolpitis fand er atypische azidophile Zellen, von denen einige einen farblosen perinukleären Hof aufwiesen. SCHEFFY, RAKOFF und HOFFMANN stellen fest, daß Entzündung oft die Deutung des Vaginalmears erschwere, in einigen Fällen seien die Zellen nicht nur bizarr, sondern auch verdächtig, worauf häufig „falsch positive“ Beurteilungen der Zellabstriche beruhten.

Auch KERNODLE, CUYLER und THOMAS haben ausgeführt, daß bei chronischer Vaginitis extrem große, hyperchromatische und schlecht geformte, freie Kerne vorkämen; die Zellen könnten — besonders bei Anwesenheit von Trichomonaden — maligne erscheinen. GUSBERG und GRAHAM beschreiben 2 Fälle, bei denen die entzündungsbedingten zytologischen Atypien so sehr einer malignen Veränderung geglichen hätten, daß ein Irrtum beinahe unvermeidbar gewesen sei; in den Abstrichen hätten sich Zellen mit großen, hyperchromatischen Kernen befunden, wie man sie gewöhnlich bei wirklich „positiven“ Abstrichen finde. Auch nach CUYLER u. Mitarb. können oft Fehldeutungen der Zellabstriche vorkommen, weil es mißlinge, maligne Zellen von solchen zu differenzieren, welche bei schweren entzündlichen Prozessen zu finden seien. AYRE² unterscheidet 4 Typen der Zellabstriche:

- a) Normaltyp
- b) Entzündliche Hyperplasie
- c) Karzinome
- d) Präkanzer-Zellkomplex, welcher durch folgende morphologische Besonderheiten charakterisiert sei:
 - α) Konzentration kornifizierter Zellen im Zervixabstrich
 - β) Atypische oder „frühzeitig“ kornifizierte Zellen
 - γ) Zellgigantismus
 - δ) Abnorm große, hyperaktive und unreife Kerne mit Hyperchromatie; häufige zytoplasmatische Granula
 - ε) Viellappigkeit und Vielkernigkeit von Kernen aller Schichten des Plattenepithels
 - ζ) Hyperplastische Parabasalzellen
 - η) „perinukleärer Hof“, häufig in Superfizialzellen zu beobachten.

Nach meiner Ansicht werden die unter d) genannten Zellveränderungen (Präkanzer-Zellkomplex) in erster Linie durch Trichomonaden verursacht, welche häufig gleichzeitig nachweisbar sind. Die von AYRE⁴ bei 53 von 230 Patientinnen beobachtete Progredienz dieses „Präkanzer-Zellkomplexes-Stadiums“ zu einem „Carcinoma in situ“ ist m. E. nicht beweisend für eine Karzinomentstehung, da auch hochgradige epitheliale Atypien bei Trichomonaden-Kolpitis als „Carcinoma in situ“ bezeichnet werden können, ohne daß sich daraus ein invasives Karzinom entwickeln muß.

BECHTHOLD und REICHER haben die durch Trichomonaden bedingten Atypien der Zellabstriche beschrieben; man finde eine Störung der Kern-Plasma-Relation zugunsten vesikulärer oder hyperchromatischer Kerne, welche sehr groß werden und unregelmäßige Formen aufweisen könnten; Vielkernigkeit sei nicht selten. Es mache Schwierigkeiten, derartige Atypien von Tumorzellen zu unterscheiden.

Von deutschen Autoren haben LIMBURG, ZINSE¹, STOLL, STÜPER u. a. betont, daß Fehlbeurteilungen der Zellabstriche häufig durch entzündungsbedingte Zellveränderungen verursacht würden.

Bei meinem Material wiesen etwa ein Drittel aller Abstriche der Frauen mit Trichomonaden Zellatypien auf, welche eine Einstufung in die zytologische Gruppe II bedingten. Das Vorkommen von Trichomonaden bei den Fällen der übrigen zytologischen Gruppen ist aus der folgenden Tabelle zu ersehen. Es wurden in der Gesamtzahl nur diejenigen Fälle berücksichtigt, bei denen nach GIEMSA gefärbte Präparate vorlagen.

zytologische Gruppe	Gesamtzahl der Fälle	davon Fälle mit Trichomonaden
III (verdächtig)	57	38
IV (stark verdächtig)	27	11
V (sehr stark verdächtig)	5	3
III—V	89	52

Es wurden also bei mehr als der Hälfte aller Fälle, deren Zellabstriche mit III—V beurteilt worden sind, Trichomonaden nachgewiesen.

2. Histologische Atypien bei vaginaler Entzündung

Die epithelialen Atypien bei Entzündung wurden von mehreren Autoren dargestellt, bisweilen wird die Schwierigkeit der Abgrenzung gegenüber malignen Veränderungen hervorgehoben. Nach R. MEYER⁴ gibt es keine Erosion der Portio ohne Entzündung; diese beginne, dem äußeren Reize folgend (Infektion), an der Oberfläche, worauf es zu Epithelschwund komme. Erst nach Abklingen der Entzündung könne das vorübergehend gebildete Zylinderepithel durch Plattenepithel ersetzt werden. GLATTHAAR¹ bemerkt, daß besonders bei der indirekten Metaplasie Epithelvarianten niedrigen Differenzierungsgrades auftreten könnten, wenn die Ausreifung durch exogene oder endogene Faktoren eine Störung erfahre; weitere „Entdifferenzierung“ sei möglich.

Nach Auffassung von R. MEYER^{1, 3, 4} können nach Entzündung die geringen Grade des Tiefenwachstums und die unreifen Zellformen in frischen Stadien des regenerierten Plattenepithels zuweilen ganz bedeutende Schwierigkeiten bei der Abgrenzung gegenüber einem Karzinom bieten. Bleibe das Stroma längere Zeit infiltriert, so leide das neue Plattenepithel in seiner Differenzierung; die Zellen würden groß und unregelmäßig gestaltet, auch Kernanomalien kämen vor. Andererseits beständen bei Frühstadien des Portiokarzinoms oft keine Kernatypien; für die Karzinomdiagnose seien die unreifen Zellen, wenn sie ganze Zapfen völlig ausfüllen und die zu Verhornung führende Prosoplasie von größter Wichtigkeit. Auch McKELVEY stellt fest, daß es nicht immer leicht sei, ein Karzinom von regressiven Veränderungen, welche bei Infektion bestehen, zu unterscheiden. Weiterhin wurde von NOVAK und GALVIN, KOTTMEIER², VETTER, SCHUBERT, BÜNGELER, WALZ, ULM u. a. auf die Schwierigkeiten der Differentialdiagnose zwischen entzündungsbedingten epithelialen Veränderungen und Karzinom hingewiesen.

Auch HOFFMAN, FARELL und HAHN¹ glauben, daß durch Kombination einzelner Faktoren, z. B. Gravidität, Menopause, entzündliche Portioerosionen, Trichomonaden-Kolpitiden oder Scheidenentzündungen allgemeiner Art, Atypien hervorgerufen werden könnten, welche Malignität vortäuschen. Riesenzellen und Mitoseanomalien, welche den Eindruck beträchtlicher Variabilität von Größe, Gestalt und Färb-

charakter erwecken, seien nicht typisch für ein frühes Karzinom. Diese Autoren beschreiben 6 Fälle von sog. „Carcinoma in situ“ (dabei 2 Gravide), bei welchen durch weitere Probeexzisionen völliger Rückgang der Veränderungen festgestellt wurde. Bei sämtlichen 6 Fällen habe ausgeprägte Entzündung bestanden, bei 4 von ihnen seien Trichomonaden nachgewiesen worden. Das sehr junge Neoplasma zeigt nach Ansicht dieser Autoren nicht die hochgradigen Abweichungen von der Norm, wie sie bei fortgeschrittenen Karzinomen zu sehen sind. Die Zellen seien klein, dicht gepackt, unreif oder mittelreif und etwas dunkler als die des normalen Epithels. Mitosen und Mitoseanomalien seien im allgemeinen lediglich bei gleichzeitig vorhandener schwerer Entzündung anzutreffen, sonst seien die Zellen des frühen Karzinoms verhältnismäßig uniform. Die hohe Inzidenz von „Carcinoma in situ“, welche von anderen Autoren berichtet werde, sei wohl dadurch bedingt, daß Veränderungen, welche ein Karzinom vortäuschen, bzw. nicht erkannte frühinvasive Karzinome mit dieser Bezeichnung bedacht werden. Es sei deshalb wünschenswert, für die Malignitätsdiagnose den Nachweis minimaler Invasion zu fordern und in jedem zweifelhaften Falle gründlich danach zu suchen. Bei diesem Vorgehen könne verhindert werden, daß gutartige Atypien fälschlich für ein beginnendes Karzinom gehalten werden.

Nur wenige Autoren erwähnen den Einfluß der Trichomonaden-Kolpitis auf die Entstehung atypischer Veränderungen des Gewebes. TRUSSEL zitiert in seiner Monographie KESSEL und GAFFORD. Diese Autoren glauben, daß die Veränderungen des Gewebes bei Trichomonaden-Kolpitis u. a. durch Einflüsse toxischer oder bakterieller Natur bedingt seien. In diesem Zusammenhang sollen Untersuchungen von HOGUE erwähnt werden: Es wurden Gewebekulturen, welche Epithel, Fibroblasten und Nervenzellen enthielten, bakterienfreie Trichomonaden zugesetzt. Bei der Beobachtung im hängenden Tropfen wurde dann ein baldiges Absterben der Gewebekulturen festgestellt, welches auch eintrat, wenn bei anderen Versuchen lediglich Filtrate alter Trichomonaden-Kulturen zugesetzt wurden. Dieses Absterben ist nach HOGUE durch eine toxische Substanz bedingt, welche von den Trichomonaden abgesondert wird.

Nach BECHTOLD und REICHER lassen sich die durch Trichomonaden bedingten Veränderungen des Gewebes in 3 Gruppen einteilen:

- a) Auftreten bizarrer, stark vergrößerter Zellen, welche manchmal vielkernig, häufig vakuolisiert und stark hyperchromatisch sind und knotige Chromatinklumpen besitzen können. Die Zellen sind unregelmäßig in Größe und Form und können Variationen hinsichtlich der Beziehung der langen Zellachse zu der Basalmembran aufweisen, reifen aber trotzdem an der Oberfläche aus und können Keratin produzieren.
- b) Uniforme Atypie; alle Lagen des Epithels sind durch Hyperchromatie und Kernvermehrung betroffen; Aufhebung der Schichtung. Die Zellkerne sind etwas vergrößert, epitheliale Auswüchse und Eindringen in Drüsen sind sehr häufig. Diese Veränderungen sind im Bereich des Zervikalkanals besonders ausgeprägt, sie scheinen das metaplastische Plattenepithel zu bevorzugen.
- c) „Frühe Metaplasie“, Säulengestalt und Charakteristika der Schichtung werden beibehalten.

Diese Autoren führen 16 Fälle mit Trichomonaden an, bei welchen entweder durch Zellabstriche oder Probeexzisionen Karzinomverdacht geäußert bzw. die Diagnose Karzinom gestellt worden sei. Nach einer trichomonadiziden Therapie hätten sich die Atypien zurückgebildet; dies spreche für Gutartigkeit. Bei 3 Fällen mit Trichomonaden sei die zu Beginn gestellte Tumordiagnose verworfen worden; nach einer trichomonadiziden Therapie sei die Irreversibilität der Läsion jedoch augenscheinlich gewesen, so daß das Karzinom nunmehr endgültig diagnostiziert worden sei. Bei

einer weiteren Gruppe von 4 Patientinnen sei nicht zu entscheiden gewesen, ob es sich um ein Karzinom oder um durch Trichomonaden bedingte Atypien handelte, obwohl bei 2 Fällen wiederholt ausgedehnte Probeexzisionen durchgeführt worden seien.

Diese Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnose, auf die an Hand meines Materials bereits wiederholt hingewiesen worden ist, kommen auch in den Publikationen anderer Autoren zum Ausdruck, welche z. T. entzündungsbedingte epitheliale Atypien als „Carcinoma in situ“ bezeichnet haben.

SCHAUENSTEIN beschrieb schon im Jahre 1908 epitheliale Atypien. Ich halte die histologischen Veränderungen seines Falles I — 21 jährige Puella mit seit einem Jahr bestehender Gonorrhoe — für entzündungsbedingt. Auch SCHAUENSTEIN diskutiert diese Genese, kommt bei Vergleich mit seinen übrigen Fällen — Fall III und IV sind m. E. als sichere Karzinome anzusehen — jedoch zu dem Schluß, daß es sich um eine Neubildung von Plattenepithel handle, welche echten Geschwulstbildungen sehr nahe stehe; es sei der Verdacht begründet, daß es bei längerem Bestande zu Zerstörung des angrenzenden Gewebes gekommen wäre.

AYRE² hat bei gesunden Frauen in 1 % bei Frauen mit Entzündungen und Menorrhagien in 3 % „Carcinomata in situ“ ermittelt. Er hat ausgeführt, daß Beziehungen zwischen Entzündung und „Carcinoma in situ“ vorhanden seien. Da der Autor überzeugt ist, daß ein Zervixkarzinom* auf einem chronisch entzündlichen Grund entsteht, hat er bei Frauen mit „Carcinoma in situ“ Sulfonamide und Antibiotika vaginal appliziert. Während er nach Einlage von Sulfonamiden, Penicillin oder Streptomycin keine Wirkung festgestellt habe, sei nach täglicher Applikation von 250 mg Aureomycin bei 8 von 19 Patientinnen eine augenscheinliche Regression erfolgt; nach Absetzen der Behandlung seien 3 Rezidive innerhalb von 6 Monaten aufgetreten. Invasive Karzinome selbst kleinsten Ausmaßes seien durch Aureomycin nicht beeinflußt worden. Nach Ansicht von AYRE² scheint demnach ein „Carcinoma in situ“ ein spezielles Krebsstadium zu sein, welches in erster Linie mit chronischer Entzündung im Zusammenhang steht.

Zu dieser Veröffentlichung hat bereits GREENHILL kritisch Stellung genommen und auf die oben zitierten Untersuchungsergebnisse von BECHTOLD und REICHER (s. S. 96) hingewiesen. Ich nehme ebenfalls an, daß es sich nicht um Karzinome im intraepithelialen Stadium, sondern um entzündungsbedingte Epithelatypien, wohl bei Trichomonaden-Kolpitis, gehandelt hat, welche sich nach Antibiotika zurückgebildet haben.

Es sollen auch die Untersuchungen von TETER und POLACHOWSKI erwähnt werden, welche, gleichfalls die durch Trichomonaden bedingten Atypien des Vaginalepithels hervorhebend, bei 95 Fällen mit Trichomonaden-Kolpitis 5 „Präinvasiv-Karzinome“ ermittelt haben. Auch RUNGE und STOLL haben ein „Oberflächenkarzinom“ bei einer 30jährigen Frau mit rezidivierender Trichomonaden-Kolpitis beschrieben.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß mehrere Autoren auf den ursächlichen Zusammenhang zwischen Entzündung und Entstehung von Epithelatypien an der Portio hinweisen; einzelne messen der Trichomonaden-Kolpitis besondere Bedeutung bei. Andere Autoren beobachteten bei Entzündungen, insbesondere Trichomonaden-Kolpitis, Epithelveränderungen, welche sie „Carcinoma in situ“ nennen.

Wie bereits ausgeführt, sollen Veränderungen, deren karzinomatöser Charakter fraglich ist, insbesondere intraepitheliale Zell- und Kernatypien, nicht mit „Carcinoma in situ“ bzw. Synonyma bezeichnet werden, da daraus irrtümlich geschlossen werden könnte, daß es sich um ein beginnendes Karzinom handelt (DYROFF⁴). Der

^{*)} Die Bezeichnungen Zervix-, Kollum- und Portiokarzinom sind Synonyma (Plattenepithel-Karzinome).

Nachteil dieser Bezeichnung zeigt sich z. B. auch darin, daß *derartige Veröffentlichungen für die Erforschung der Zusammenhänge zwischen vaginaler Entzündung und Karzinomentstehung nicht ausgewertet werden können.*

Ich bezeichne deshalb die hochgradigen Epithelotypen bei Entzündung als IV Epith. Sind die Veränderungen derartig, daß Zweifel bestehen, ob bereits ein Karzinom vorliegt, werden diese Zweifel durch die Bezeichnung „starker Karzinomverdacht“ zum Ausdruck gebracht, welche gleichzeitig die Forderung weiterer Klärung in sich trägt. Die Frage der Karzinomentstehung auf Grund von Entzündung muß dadurch geklärt werden, daß entzündungsbedingte Epithelotypen über einen langen Zeitraum kontrolliert und *die echten Krebse, welche im Verlaufe oder nach einer Entzündung auftreten, davon abgegrenzt und registriert werden. Gerade bei Anwesenheit von Trichomonaden muß genauestens geprüft und gegebenenfalls weiter beobachtet werden, ehe die Diagnose Karzinom ausgesprochen wird;* auf Grund rein intraepithelialer Zell- und Kernatypien dürfte dies bei Anwesenheit dieser Flagellaten unmöglich sein; auch Proliferation ins Bindegewebe ist oft durch Trichomonaden bedingt und muß von karzinomatöser Invasion abgegrenzt werden. Es sollte deshalb jeder Autor, welcher aus derartigen Veränderungen ein echtes Kollumkarzinom diagnostizieren zu können glaubt, die histologischen Befunde durch Mikrophotographien darstellen und Angaben über vaginale Mikroorganismen und Entzündungen machen.

3. Zusammenhänge zwischen entzündungsbedingtem Reiz und Karzinomgenese

Zu dieser wichtigen Frage finden wir in der Literatur einige Ausführungen. Bereits von FRANQUÉ¹ berichtet über 2 Fälle von Leukoplakie und Karzinom, bei denen Kolpitis bestanden habe. Nach seiner Auffassung kam es auf dem Boden einer Colpitis senilis zu einer atypischen Epithelwucherung im Bereich der Scheide, zugleich durch Metaplasie bzw. Emporwuchern des Plattenepithels zur Umwandlung des Zylinderepithels in Plattenepithel, so daß der ganze Genitaltrakt vom Orificium internum uteri bis zum Introitus von Plattenepithel ausgekleidet war, von dem sich gleichzeitig oder nacheinander an verschiedenen Stellen zuerst Leukoplakien, dann mit oder ohne diese Karzinome entwickelten. Es spreche nicht gegen diese Auffassung, daß die Veränderungen im Scheidengewölbe und in der Zervix am weitesten fortgeschritten waren; denn es sei bekannt, daß einerseits das metaplastische Epithel ganz besonders zu einer malignen Degeneration neige, andererseits alle entzündlichen und neoplastischen Vorgänge am häufigsten im oberen Drittel der Vagina auftreten.

Nach R. MEYER⁴ kann lokale Reizung als wichtige Bedingung bei der Karzinomentstehung gelten; dies treffe namentlich für chronisch entzündliche Reize zu. Trotzdem müsse jedoch davor gewarnt werden, aus kleinen Unregelmäßigkeiten des Epithels im Bereich chronischer Entzündung ein Karzinom zu diagnostizieren; dies ändere aber nichts an der Tatsache, daß chronisch entzündliche Reizung Karzinomentstehung begünstige.

AYRE² hält ätiologische Beziehungen zwischen Entzündung und Portiokarzinom für möglich; besonders nach Trichomonaden-Kolpitis bzw. Gonorrhoe bleibe ein Fokus chronischer Infektion in den Drüsen der Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze bestehen. Auch PEMBERTON, HUGGINS und BLAND halten nach GREENTREE die erosive, irritative Tätigkeit der Sekrete infizierter endozervikaler Drüsen für einen wichtigen ätiologischen Faktor bei der Entstehung des Kollumkarzinoms. GREENTREE empfiehlt

als hervorragende prophylaktische Maßnahme gegen das Kollumkarzinom die Kauterisation aller chronisch infizierten Cervices. Auch SCHMIDT-ELMENDORFF hat nach Elektrokoagulation der Portio bei 15 000 Frauen nur 2mal das Auftreten eines Portio-karzinoms beobachtet, während 40—80 Fälle zu erwarten gewesen wären. Er zitiert mehrere Autoren, welche an über 100 000 Fällen etwa die gleichen Beobachtungen gemacht haben; er ist der Ansicht, daß das Zervixkarzinom durch lokalen Reiz entsteht und durch Beseitigung des Reizes verhütet werden kann. Die Möglichkeit der Karzinomentstehung auf Grund eines pathologischen Reizes wurde von VIRCHOW bereits im Jahre 1858 erörtert und durch die experimentelle Krebsforschung der letzten Zeit bestätigt; nach DOMAGK kann kein Zweifel mehr bestehen, daß sich — bevorzugt unter bestimmten chemischen, physikalischen (z. B. Radium, Röntgenstrahlen) und mechanischen Reizen — aus normalen Zellen Tumorzellen entwickeln. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß eine erbbedingte Krebsdisposition von v. VERSCHUER auf Grund der Ergebnisse der Zwillingforschung verneint wird.

Von Interesse sind ferner die Untersuchungen von GAGNON¹, welcher an Hand der Behandlungskarten aus verschiedenen Nonnenklöstern feststellte, daß bei Nonnen im Verlauf von 20 Jahren zwar 12 histologisch gesicherte Korpuskarzinome, jedoch keine Zervixkarzinome aufgetreten seien. Im Durchschnitt seien jährlich etwa 13 000 Nonnen überprüft worden; da das Verhältnis des Vorkommens von Korpuskarzinom: Zervixkarzinom etwa 1 : 6 betrage, wären etwa 72 Zervixkarzinome zu erwarten gewesen. Zur Kontrolle sei bei mehreren großen Bestrahlungszentren nachgefragt worden; dort seien bei Nonnen während eines Zeitraumes von 12—20 Jahren 19 histologisch gesicherte Korpuskarzinome, jedoch nur 3 Zervixkarzinome behandelt worden, während etwa 114 Zervixkarzinome zu erwarten gewesen wären. Eine weitere Kontrolle dieser Ergebnisse habe sich bei Überprüfung der Krankenpapiere von 4 religiösen Orden ergeben; während eines Zeitraumes von 25 Jahren seien 184 Karzinome aller Organe, darunter 4 Korpuskarzinome, jedoch keine Kollumkarzinome gefunden worden. GAGNON² schließt daraus, daß chronische Zervizitiden und Läsionen, welche einen Reiz ausüben, notwendige Faktoren bei der Entstehung des Kollumkarzinoms darstellen. Dagegen spreche nicht die Tatsache, daß bei Virgines — wenn auch selten — Kollumkarzinome vorkommen, weil auch bei ihnen chronische Zervizitiden festgestellt werden könnten. GAGNON² empfiehlt als wirksame prophylaktische Maßnahme Heilung dieser Läsionen; er habe bei 5000 Fällen Zervizitiden während 25 Jahre systematisch behandelt und danach nur einmal ein Kollumkarzinom gesehen.

TOWNE kam auf Grund von Untersuchungen an 13 083 Nonnen, bei denen 53 Korpus- und 6 Zervixkarzinome beobachtet wurden, zu dem Schluß, daß Kohabitationen und Geburten — insbesondere mit nachfolgender chronischer Zervizitis — bedeutsame Voraussetzungen für die Entstehung eines Zervixkarzinoms sind. Auch andere Autoren haben die Bedeutung der Gestationsvorgänge für die Karzinomentstehung hervorgehoben (HINSELMANN³, KOTTMEIER, RUNGE³). DYROFF² hat darauf hingewiesen, daß bei der postpartalen Regeneration von Lacerationen und Ektropien entzündungsbedingte Störungen auftreten könnten. Auch HAMPERL, KAUFMANN und OBER konnten nicht ausschließen, daß die von ihnen während der Graviddität festgestellten „Carcinomata in situ“ später einmal durch qualitative Veränderung zur Entstehung eines klinisch manifesten Krebses führen. Das „Carcinoma in situ“ sei also etwa wie eine Präkanzerose zu werten.

Im Zusammenhang mit der von GAGNON^{1,2} ermittelten geringen Inzidenz des Kollumkarzinoms bei Nonnen ist zu erwähnen, daß auch bei jüdischen Frauen ähnliche Verhältnisse vorliegen. Nach dem Material des Mont Sinai-Hospitals, New York, sind Kollumkarzinome bei Jüdinnen

1893—1906 19 mal (VINEBERG)

1909—1918 12,5 mal (RUBIN)

1928—1948 5 mal (WEINER u. Mitarb.)

seltener aufgetreten als bei nicht israelitischen Frauen.

ROTHMAN u. Mitarb. ermittelten 1940—1949 9 mal geringere Inzidenz des Kollumkarzinoms bei jüdischen Frauen, während die Inzidenz des Korpuskarzinoms keinen signifikanten Unterschied bei Frauen jüdischen und nicht jüdischen Glaubens aufgewiesen habe.

VINEBERG vermutet, daß die Einschränkung der Kohabitation während der Menstruation, welche durch die mosaischen Gesetze geboten werde, wesentlich dazu beitrage, eine Reizung und somit die Entstehung eines Kollumkarzinoms zu verhindern. Die steigende Inzidenz des Kollumkarzinoms bei jüdischen Frauen könnte nach VINEBERG, WEINER und GAGNON² darauf zurückzuführen sein, daß die mosaischen Gesetze nicht mehr so genau befolgt werden wie zur Zeit der Jahrhundertwende.

HUEER unterscheidet im Bereich des weiblichen Genitales 2 Gruppen von Karzinomen, welche hinsichtlich der Genese voneinander abweichen. Zur ersten Gruppe gehören die Karzinome von Vulva, Vagina und Portio, soweit sie vom Sinus urogenitalis ausgehen. Bei der Entstehung dieser „lokalen Reizkrebs“ würden exogene Faktoren eine wesentliche Rolle spielen. Es sei auffallend, daß bei Vaginakarzinom Dekubitalulzera, chronische Vaginitiden und Leukoplakien häufig sind und auf die Bedeutung eines lokalen Reizes hinweisen; der Tumorbildung von Vulvakarzinomen würden Leukoplakien nachweislich vorausgehen. Bei den zur zweiten Gruppe gehörenden „Systemkarzinomen“ (Zervixschleimhaut, Corpus, Tuben, Ovarien, GARTNERSche Gänge) sei hingegen eine endogene Noxe anzunehmen.

Beziehungen zwischen *Trichomonas vaginalis* und der Entstehung des Zervixkarzinoms werden von PAPANICOLAOU³ angedeutet. Dieser Autor beschreibt die sog. „superfizielle Dyskaryose“; diese sei charakterisiert durch deutliche Kernanomalien, welche hauptsächlich auf Superfizialzellen beschränkt seien. Diese abnormen Kerne seien vergrößert und hyperchromatisch; zweikernige und sogar vielkernige Zellen seien nicht ungewöhnlich, die Kernatypie könne sich auch auf die Zellen der parabasalen Lagen erstrecken. Einige der abnormen Zellen zeigten Kornifikation und seien deutlich azidophil, oft sei eine charakteristische perinukleäre Vakuole zu sehen.

Bei Fällen mit derartigen Abstrichen wurde nach PAPANICOLAOU³ eine hohe Inzidenz des „frühen Zervixkarzinoms“, vorwiegend des intraepithelialen Typs, ermittelt. Bei einem hohen Prozentsatz der Fälle mit „superfizieller Dyskaryose“ hätten Probeexzisionen jedoch keine Malignität ergeben, bei einem über 10 Jahre beobachteten Fall sei Reversibilität durch völliges Fehlen abnormer Zellen in den späteren Abstrichen zu erkennen gewesen. PAPANICOLAOU³ betrachtet Fälle mit „superfizieller Dyskaryose“ als sehr verdächtig auf ein „frühes, lokalisiertes und in geringem Grad malignes Neoplasma“ der Zervix, welches lange Zeit latent bleiben und sich sogar zurückbilden könne. Zu einem hohen Prozentsatz seien bei derartigen Fällen parasitische Infektionen, vor allem Trichomoniasis, festgestellt worden. Vereinzelt seien Zellen des „Dyskaryose-Typs“ gemeinsam mit typischen Krebszellen in den Abstrichen von Patientinnen mit fortgeschrittenen invasiven Plattenepithelkarzinomen der Zervix gefunden worden. Dies scheine anzudeuten, daß „superfizielle Dyskaryose“ bei einem manifesten Zervixkarzinom vorkommen oder sich zu einem solchen entwickeln kann.

Ich zweifle nicht daran, daß es sich bei der von PAPANICOLAOU³ beschriebenen „superfiziellen Dyskaryose“ vorwiegend um durch Trichomonaden bedingte Atypien der Zellabstriche handelt, wie bereits bezüglich des von AYRE² beschriebenen „Präkanzer-Zellkomplexes“ festgestellt worden ist. Auch die von PAPANICOLAOU³ dabei

ermittelten Epithelatyphen sind m. E. in erster Linie auf diese vaginale Infektion zurückzuführen; die für intraepitheliale Atypien verwandte Bezeichnung „frühes Karzinom“ ist abzulehnen. Bemerkenswert ist die Annahme von PAPANICOLAOU³, nach der sich aus einer „superfiziellen Dyskaryose“ invasive Karzinome entwickeln können.

DAVIS vermutet einen Zusammenhang zwischen Trichomonaden und der höheren Inzidenz des Zervixkarzinoms bei Armen; sowohl Trichomonaden als auch maligne Zellen in den Zellabstrichen seien bei Klinikpatientinnen $3\frac{1}{2}$ mal häufiger als bei Privatpatientinnen. Außerdem sei das Durchschnittsalter der Frauen mit Trichomonaden und Tumorzellen 15 bzw. 16 Jahre geringer als das Trichomonaden-freier Frauen. Zu dieser Veröffentlichung ist zu bemerken, daß die oft hochgradig atypischen Zellen in den Zellabstrichen bei Trichomonaden-Kolpitis nicht als Tumorzellen angesprochen werden dürfen.

Auch MACKENZIE² stellte *Trichomonas vaginalis* bei 6 von 27 Fällen mit „frühem Zervixkarzinom“ fest. Das Durchschnittsalter habe bei diesen 6 Frauen 41 Jahre, bei den 21 übrigen Fällen mit „Karzinom“ ohne Trichomonaden 46 Jahre betragen. Er zitiert DAVIS, dessen Angaben nach seiner Ansicht dazu beitragen könnten, eine Beziehung zwischen Karzinom und Trichomonaden bei jüngeren Frauen aufzuzeigen. DAVIS habe nämlich festgestellt, daß das Durchschnittsalter von 11 Frauen mit Karzinom und Trichomonaden unter 40 Jahren, bei 80 Frauen mit Karzinom ohne Trichomonaden jedoch über 50 Jahren gelegen habe.

Der Wert dieser Feststellungen für die Erforschung der Karzinomgenese ist m. E. gering, da MACKENZIE² bemerkt, daß sich unter seinen 27 Fällen 25 „Carcinomata in situ“ und 2 Fälle mit einer fraglichen minimalen Invasion befunden hätten; alle seien als „frühe Karzinome“ bezeichnet worden, da es für den Pathologen schwierig sei, mit Sicherheit aus einem kleinen Bezirk zu erkennen, ob ein invasiver Krebs vorliegt. Bereits in der Diskussion zu dieser Veröffentlichung hat BREWER kritisch bemerkt, die Bezeichnung „frühes Karzinom“ sollte für frühe Stadien eines invasiven Krebses vorbehalten bleiben, damit nicht große Konfusion verursacht werde.

In der Literatur sind Angaben über 2 Fälle zu finden, bei denen Karzinomentstehung bei Trichomonaden-Kolpitis beobachtet worden ist: YOUNGE, HERTIG und ARMSTRONG beschreiben ein „Carcinoma in situ“ (Trichomonaden +), welches sich nach 11 Monaten zu einem invasiven Karzinom entwickelte. JONES beobachtete einen Fall mit Trichomonaden-Kolpitis über 12 Jahre und 7 Monate. Bei wiederholten Probeexzisionen sei der Übergang von einem gutartigen hyperaktiven Epithel zu einem invasiven Karzinom festgestellt worden; deutliche chronische Entzündung sei in allen Schnitten gefunden worden und habe sich durch intensive Behandlung nicht beeinflussen lassen.

Im Zusammenhang mit dem von BANDILLA und GÜNTHER beobachteten gehäuften Vorkommen kolposkopisch atypischen Epithels bei Puellae (s. S. 43) und dem ebenfalls gehäuften Vorkommen von Trichomonaden (H. BAUER, KUCERA) sollen die Untersuchungen von ROJEL erwähnt werden, welcher bei Prostituierten das Zervixkarzinom 4 mal so häufig fand als bei Kontrollen. Da die Lues-Häufigkeit bei Prostituierten mit und ohne Zervixkarzinom gleich sei, müsse bei Prostituierten ein karzinogener Faktor angenommen werden, welcher keine Beziehung zur Lues besitzt.

Abschließend soll meine Ansicht zur Frage der Karzinomentstehung auf Grund vaginaler Entzündungen dargelegt werden. Zu diesem Zweck werden nachstehend die von 5000 Patientinnen durch Kolposkopie und Zytodiagnostik ermittelten 3 Kategorien epithelialer Veränderungen nochmals zusammengefaßt. Dabei werden jeweils sowohl vaginale Entzündungen, insbesondere Trichomonaden-Kolpiden (Absatz α), als auch Vorkommen von Leukoplakie und Keratinisierung (Absatz β) berücksichtigt.

a) *Normales und fast normales Epithel (I Epith u. II Epith)*

α) Es wurde festgestellt, daß sich nach Kolpitis, insbesondere Trichomonaden-Kolpitis, Leukoplakien ausbilden (Kapitel II);

β) diese Leukoplakien zeigen histologisch in einem hohen Prozentsatz ($84 + 10,5 - 16$ %) unverdächtiges keratinisiertes Epithel (II K Epith bzw. II K. Epith mit Zapfen).

b) *Atypisches und hochgradig atypisches Epithel (III Epith, IV Epith, starker Karzinomverdacht)*

α) von den insgesamt ermittelten 38 Fällen mit derartigen Veränderungen lagen bei 36 nach GIEMSA gefärbte Präparate vor, in welchen Trichomonaden bei 26 Fällen nachgewiesen wurden. Es läßt sich statistisch sichern (T-Verfahren), daß diese Atypien bei Anwesenheit von Trichomonaden häufiger vorkommen. Kolpitis ohne Trichomonaden bestand außerdem bei 6 Fällen. Die epithelialen Veränderungen dieser 38 Fälle sind m. E. vorwiegend entzündungsbedingt.

β) Die Keratinisierungstendenz im Gefolge einer Entzündung ist auch bei diesen 38 Fällen mit atypischen Epithelveränderungen augenscheinlich. Da bei 12 (davon 9 mit Trichomonaden) Leukoplakien nachweisbar waren, läßt sich statistisch sichern, daß Leukoplakien hier häufiger vorkommen ($T = 15$). Keratinisierung wurde bei 18 Fällen (davon 13 mit Trichomonaden) festgestellt. Die epithelialen Atypien sind im keratinisierten Zustand im allgemeinen geringer als im Stadium der akuten und subakuten Entzündung. Bei einzelnen Fällen waren starke Atypien jedoch auch im keratinisierten Epithel festzustellen und traten als III K Epith bzw. IV K Epith in Erscheinung, oder es bestand bei Keratinisierung „starker Karzinomverdacht“ (Fall 76, 77, 78, 81 u. 103). Auf Grund der morphologischen Befunde ist zu erwägen, ob derartige Veränderungen einen Übergang zum karzinomatösen Wachstum darstellen (s. S. 85).

c) *Frühe Karzinome*

α) Von den insgesamt ermittelten 28 subklinischen, echten Karzinomen lagen bei 19 nach GIEMSA gefärbte Präparate vor, dabei wurden Trichomonaden bei 5, Kolpitis ohne Trichomonaden bei weiteren 6 Fällen festgestellt.

β) 11 dieser 28 Karzinome traten kolposkopisch als Leukoplakie in Erscheinung. Mit statistischen Methoden (T- und Differenzenverfahren) läßt sich beweisen, daß die Häufung von Leukoplakien bei diesen 28 frühen Karzinomen über das zufällige Maß hinausgeht ($T = 12,8$). Bei 8 Karzinomen wurde Keratinisierung gefunden.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse meiner Untersuchungen kann meine Auffassung zur Frage der Karzinomgenese auf Grund vaginaler Entzündungen wie folgt formuliert werden:

Die Entstehung der histologisch meist keratinisierten Leukoplakien nach vaginalen Entzündungen, insbesondere Trichomonaden-Kolpitis, das gehäufte Vorkommen histologisch oft keratinisierter Leukoplakien bei den — vorwiegend entzündungsbedingten und möglicherweise als Übergangsstadien zu einem Karzinom anzusehenden — Epithelatypien und das ebenfalls häufige Vorkommen von Leukoplakie und Keratinisierung bei den frühen Karzinomen

sprechen dafür, daß ein *ursächlicher Zusammenhang zwischen vaginaler Entzündung, vor allem Trichomonaden-Kolpitis, und Genese des Kollumkarzinoms besteht.*

Diese Auffassung wird durch meine Beobachtungen unterstützt, daß Entzündungen, vor allem Trichomonaden-Kolpitiden, offenbar einen außerordentlich starken Reiz auf das Portioepithel ausüben, welcher sich durch höchstgradige zytologische, kolposkopische und histologische Atypien äußert und für die Exogenese des Kollumkarzinoms (R. MEYER⁴, de WATTEVILLE, GAGNON², CROSSEN, SCHMIDT-ELMENDORF) in Frage kommt.

Bei den von mir ermittelten 28 frühen Kollumkarzinomen (Absatz c α) wurde im Gegensatz zu den Epithelotypen III Epith, IV Epith und „starker Karzinomverdacht“ (Absatz b α) kein vermehrtes Vorkommen von Trichomonaden beobachtet. Abgesehen davon, daß die kleine Zahl der Fälle Rückschlüsse nicht zuläßt, können Entzündungen früher vorhanden gewesen, jetzt aber nicht mehr nachweisbar sein.

Eine weitere Klärung der Zusammenhänge zwischen vaginalen Entzündungen und Genese des Plattenepithelkarzinoms der Portio wird durch Beobachtungen über einen langen Zeitraum möglich sein; dazu halte ich neben kolposkopischen, zytologischen und histologischen Untersuchungen auch die Berücksichtigung von vaginalen Mikroorganismen und Entzündungen für unerlässlich.

Kasuistik zu Kapitel III und IV

Nachdem in diesen beiden Kapiteln eine zusammenfassende Übersicht über die Fälle gegeben wurde, welche auf Grund kolposkopisch atypischer Befunde und verdächtiger Zellabstriche (Kapitel III) bzw. lediglich auf Grund verdächtiger Zellabstriche (Kapitel IV) ermittelt worden sind, soll nun eine Beschreibung dieser Fälle vorgenommen werden. Ausführliche Darstellungen früher Karzinome, fraglich karzinomatöser Veränderungen und hochgradiger Epithelotypen sind erforderlich, um weitere Kenntnisse der Morphologie früher Karzinomstadien zu erlangen. Nur aus zahlreichen Einzelbeobachtungen kann man sich bei Berücksichtigung des klinischen Verlaufs ein Urteil über die Dignität bestimmter Symptome bilden und außerdem Aufschlüsse über die Karzinomgenese erhalten.

Kasuistik zu Kapitel III

(tabellarische Zusammenfassung der Fälle s. S. 82)

1. Kolp.: atypisch, Zyt.: V, Hist.: Karzinom

FALL 58 53 Jahre, Blutung nach Röntgenkastration vor 9 Jahren

Spek.: Erosion, nicht suspekt

Kolp.: zirkuläre Leukoplakie

Zyt.: V (Abb. 76: zahlreiche polymorphe 1 α Kerne), kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat

Hist.: Karzinom mit sicherer Invasion, besonders im Bereich der Zervix.

Im Abrasionsmaterial kleine Karzinomkomplexe mit deutlicher geflechtartiger Verwerfung der Zellzüge (Abb. 77). Dieses Karzinom wäre evtl. auch auf Grund der indizierten Abrasio erkannt worden, vorausgesetzt, daß gründlich zervikal abradiert worden wäre.

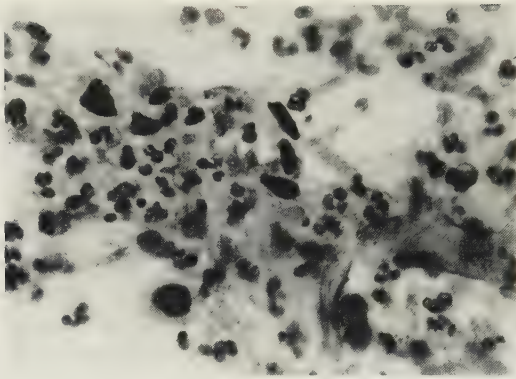


Abb. 76. Fall 58; Zellabstrich nach PAPANICOLAOU: Gruppe V; schwarze „nackte“, polymorphe Kerne (1 α , 1 α g poly), welche bei zahlreicher Anwesenheit fast mit Sicherheit ein Karzinom anzeigen (Vergrößerung 570)

FALL 59 35 Jahre, normale Perioden, seit 2 Monaten Ausfluß

Spek.: narbige Veränderungen nach Sturmdorf-Plastik vor 2 Jahren

Kolp.: linsengroßer erhabener Bezirk mit Korkzieherkapillaren, daneben papillärer Grund

Zyt.: V (kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat)

Hist.: auf Abb. 78 sieht man den Übergang eines III K Epith in das Karzinom, welches an kleinem Bezirk gleichfalls keratinisiert ist. Auf Abb. 79 ist deutliche Zweischichtung des Karzinoms zu beobachten; Zelltypen in beiden Schichten. Die basale, dunklere Schicht ist augenscheinlich durch Wucherung aus der oberflächlichen hervorgegangen. Links ist Verwerfung der Zellzüge, in der Mitte ein strichförmig eingengter Bindegewebsrest mit 2 gestauten Blutgefäßen zu erkennen.

FALL 60 46 Jahre

Spek.: Portio gerötet, Trichomonaden +

Kolp.: Leukoplakie, Felderung und Grund

Zyt.: V TV (zahlreiche 1 α Kerne; Abb. 80)

Hist.: von der Oberfläche dringen kleinzellige, ziemlich plumpe Zapfen verschieden tief in das Bindegewebe ein (Abb. 81), keine besonderen Zelltypen. Die Zellkerne sind kommaförmig, an der Peripherie einige keilförmige Kerne in den basalen Zellhälften. Bei einzelnen Zapfen ist vor allem in den am weitesten ins Bindegewebe reichenden Enden deutlich geflechtartige Verwerfung der Zellzüge feststellbar (Abb. 82). An anderen Stellen ist Eindringen in das Bindegewebe daraus zu erkennen, daß Blutgefäße umwachsen werden. Auf Abb. 83 bemerkt man an der linken Seite des Zapfens über einem etwas vorgewölbten Bezirk angedeutet eine bogenförmige Verwerfung der Zellzüge; dies ist der Beginn eines Einwuchses ins Bindegewebe. An weiteren Bezirken dringen Karzinomzapfen bereits tief ein. Bei stärkerer Vergrößerung ist festzustellen (Abb. 84), daß das Karzinom kleinzellig ist und deutliche „Änderung der Polarität“ der Zellen besitzt. Auf dieses Symptom (alteration in polarity) haben BECHTOLD und REICHER hingewiesen. Ich fand es häufig bei Karzinomen, jedoch auch bei Epitheltypen, welche nicht als Karzinom bezeichnet werden konnten. Auffallend ist die Uniformität der Karzinomzellen ohne besondere Zell- und Kernatypien. Mitosen sind nur gering vermehrt. Der Zellcharakter kann von einem Zapfen zum anderen wechseln, auf Abb. 85 sieht man z. B. unreife Kerne. An anderem Bezirk weist das Karzinom an der Oberfläche stärkere Zelltypen, Keratinschicht sowie ein atypisches Stratum granulosum auf (Abb. 86); an der Basis besteht

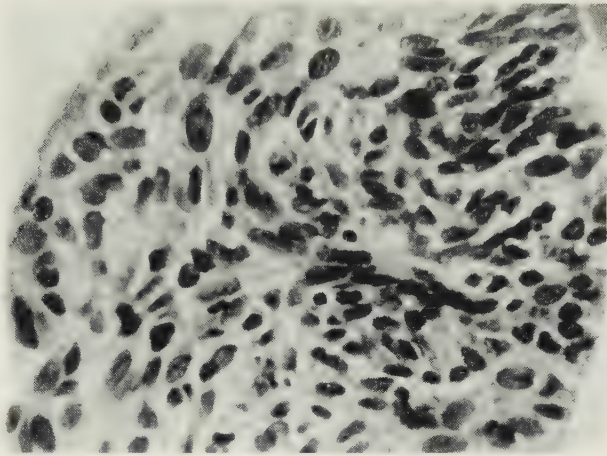


Abb. 77. Fall 58, frühes Karzinom; geflechtartige Verwerfung der Zellzüge im Abrasionsmaterial (Vergrößerung 570)

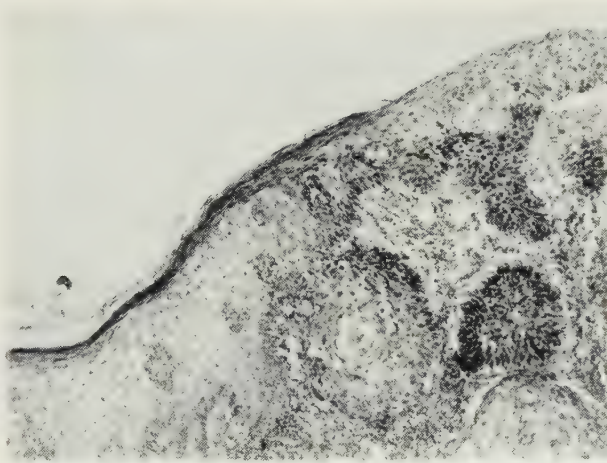


Abb. 78. Fall 59, frühes Karzinom; Übergang keratinisierten Epithels mit mäßig starken Atypien (III K Epith) in das Karzinom, welches an kleinem Bezirk gleichfalls keratinisiert ist (Vergrößerung 570)



Abb. 79. Fall 59; Zweisichtung des Karzinoms; die basale, dunkle Schicht ist augenscheinlich durch Wucherung aus der oberflächlichen hervorgegangen. Links Verwerfung der Zellzüge, in der Mitte strichförmig eingengter Bindegewebsrest (Vergrößerung 145)

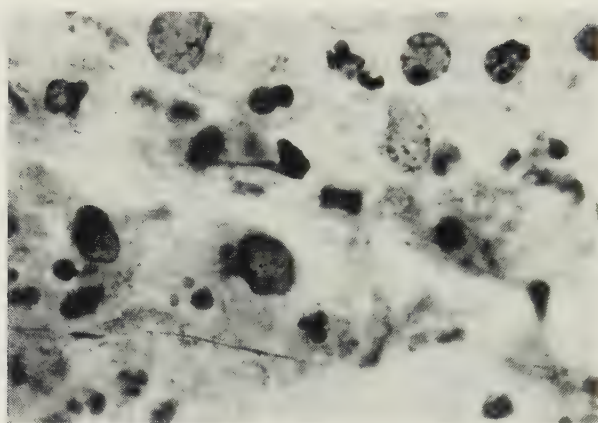


Abb. 80. Fall 60, frühes Karzinom, Trichomonaden +; Zellabstrich: oberhalb der Bildmitte schwarzer, großer, keilförmiger Kern (1 a g poly) (Vergrößerung 570)

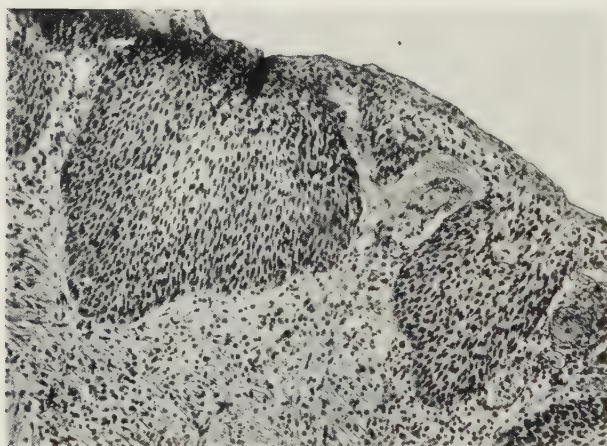


Abb. 81. Fall 60; kleinzellige Zapfen mit kommaförmigen Kernen; peripher keilförmige Kerne in den basalen Zelhälften (Vergrößerung 145)

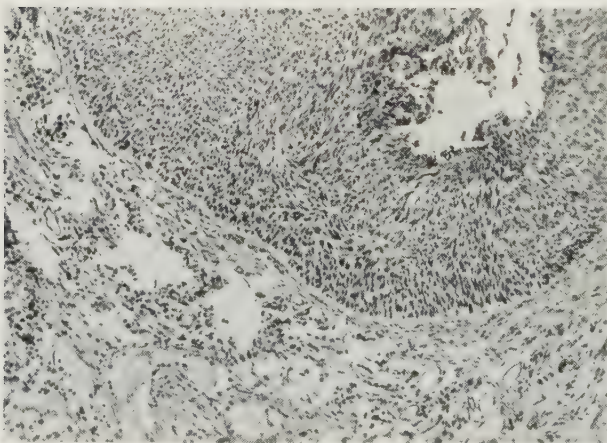


Abb. 82. Fall 60; geflechtartige Verwerfung der Zellzüge; kleine, uniforme Zellen. (Vergrößerung 145)

Abb. 83. Fall 60; an der linken Seite des Zapfens angedeutet bogenförmige Zellzüge, zum Bindegewebe konkav, keine Zellatypien (Vergrößerung 145)

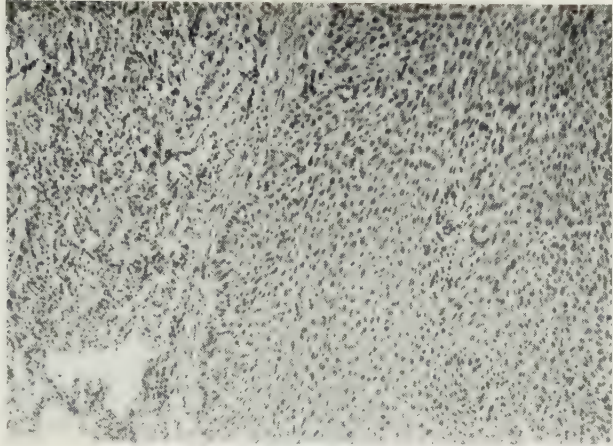


Abb. 84. Fall 60; „Änderung der Polarität“ der Zellen (Vergrößerung 570)

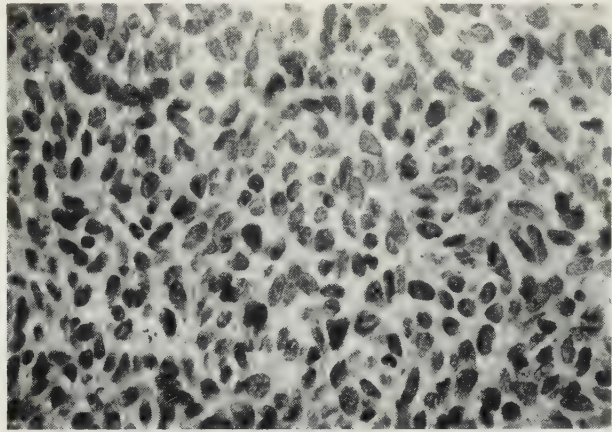
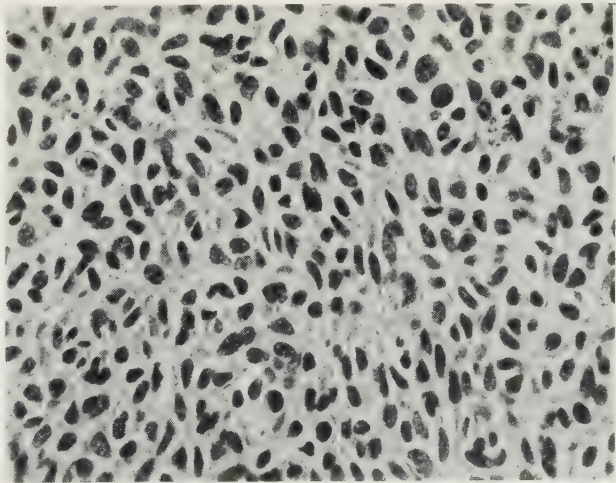


Abb. 85. Fall 60; (benachbarter Zapfen vgl. Abb. 84). Wechsel des Zellcharakters; bei frühen Karzinomen häufig (Vergrößerung 570)



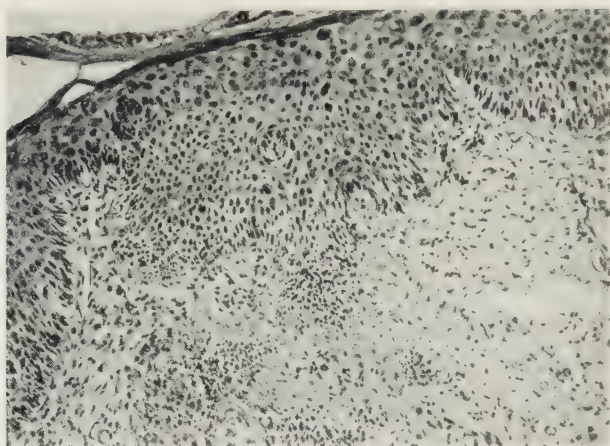


Abb. 86. Fall 60, frühes Karzinom, Trichomonaden +; an der Oberfläche Kera-
tinschicht und Stratum
granulosum; zelluläre kar-
zinomatöse Invasion ins
Bindegewebe (Vergrößerung
145)



Abb. 87. Fall 60; benach-
barter Bezirk (vgl. Abb. 86);
periphere Verdichtungszone
mit Horizontalschichtung der
Zellen (Vergrößerung 145)

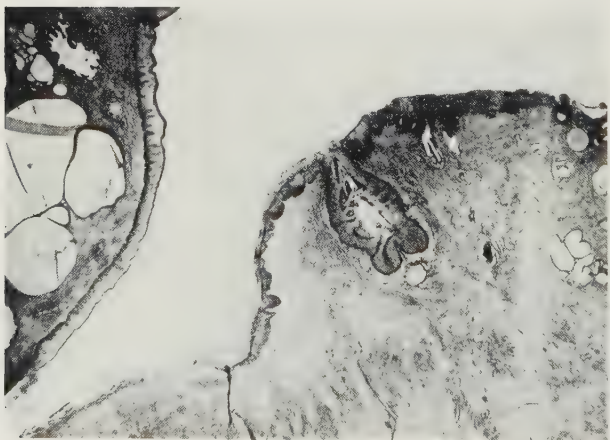


Abb. 88. Fall 60; Zwei-
Schichtung, in der Bildmitte
deutlich sichtbar; die basale
Wucherung beginnt links
und wird nach rechts (zur
Zervix) zunehmend stärker
(Vergrößerung 11,5)

Abb. 89. Fall 60; vergrößerter Ausschnitt der Abb. 88 links; hier dürfte der Beginn des invasiven karzinomatösen Wachstums dargestellt sein. (Vergrößerung 145)

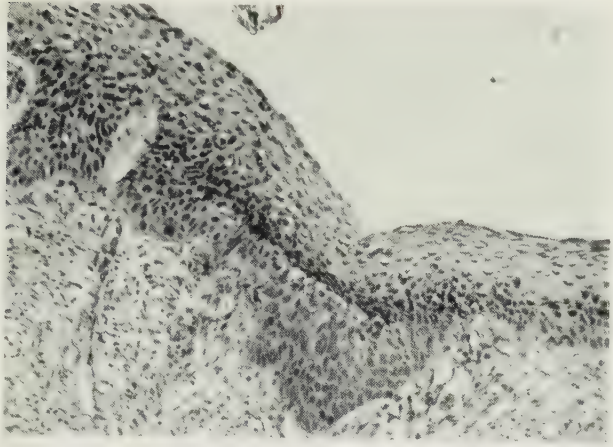
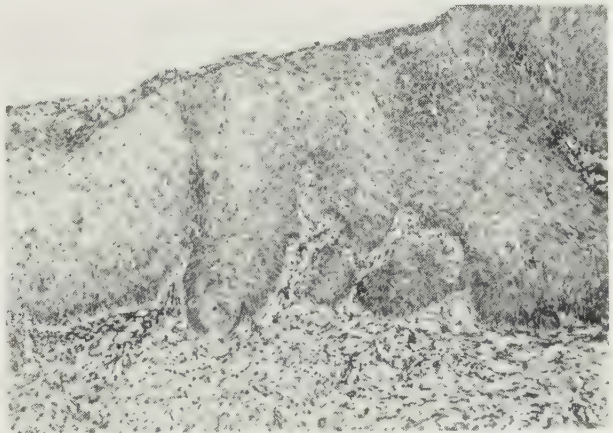


Abb. 90. Fall 60; vergrößerter Ausschnitt der Abb. 88 rechts; zunehmende basale Wucherung; die periphere, helle Schicht wird immer niedriger (Vergrößerung 55)



Abb. 91. Fall 60; vergrößerter Ausschnitt der Abb. 88 rechts; weitere Zunahme der basalen Wucherung, bogenförmige Zellzüge im Bereich des mittleren Zapfens (Vergrößerung 145)



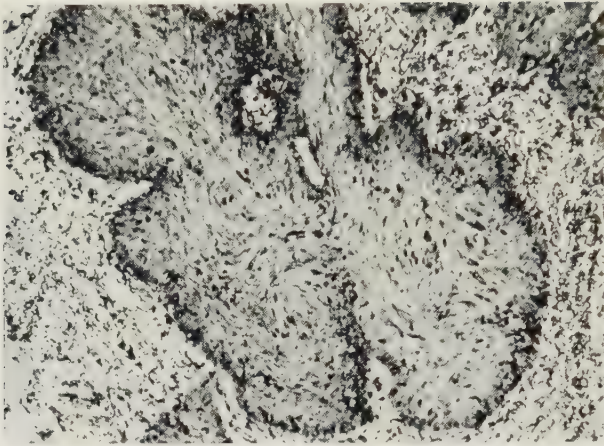


Abb. 92. Fall 60; vergrößerter Ausschnitt der Abb. 88 rechts; Komplex im Bindegewebe mit geflechtartiger Verwerfung der Zellzüge (Vergrößerung 145)

bereits Invasion, während an den bisher beschriebenen Bezirken expansives karzinomatöses Wachstum vorliegt, welches häufig in frühen Stadien zu finden ist. Dieses keratinisierte Karzinom geht in einen nicht keratinisierten Bezirk mit peripherer, horizontal geschichteter Verdichtungszone über (Abb. 87). Auffallend ist eine Übereinstimmung mit den Befunden, welche im Kapitel „Leukoplakie“ beschrieben wurden; auch beim vorliegenden Fall bestand Trichomonaden-Kolpitis.

Totalexstirpation des Uterus. Auf der Übersichtsaufnahme des Operationspräparates (Abb. 88) sieht man an der Oberfläche 2 Schichten, welche durch eine feine, dunkle Linie getrennt sind. Es besteht augenscheinlich eine basale Wucherung, welche zum Zervikalkanal (nach rechts zu) an Stärke zunimmt. Auf Abb. 89 ist bei starker Vergrößerung ein Bezirk dargestellt, an welchem diese Wucherung eben beginnt. Sie ist dunkler gefärbt als die periphere Schicht, in welcher halbmondförmige Kerne in den basalen Zellhälften zu erkennen sind. Es dürfte hier der Beginn des invasiven Wachstums eines Plattenepithelkarzinoms dargestellt sein. Mit zunehmender Stärke der basalen Schichten verlieren sich allmählich die peripheren, helleren Lagen (Abb. 90 u. 91), so daß schließlich am Übergang zum Zylinderepithel der Zervix das Karzinom lediglich aus der basalen Wucherung besteht. Im mittleren Zapfen der Abb. 91 sieht man eine zur Basis konkave, bogenförmige Verwerfung der Zellzüge.

Bereits bei anderen frühen Karzinomen (z. B. Fall 49 u. 69) wurde ein zur Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze hin allmählich zunehmendes, basales karzinomatöses Wachstum beobachtet. Das Karzinom ist auch in Drüsen eingewachsen (Abb. 88). Bei anderen Komplexen im Bindegewebe ist Drüsenbesiedlung unwahrscheinlich (Abb. 92). Man sieht deutliche geflechtartige Verwerfung der Zellzüge und Umwachsen von Bindegewebsbezirken.

Es ist also neben dem Karzinom an der Portiooberfläche ein zweiter karzinomatöser Herd an der Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze nachweisbar. Da kein Anhalt für Kommunikation besteht, ist multizentrisches karzinomatöses Wachstum anzunehmen.

FALL 61 57 Jahre

1952 nach Autounfall genitale Blutung nach 10 Jahren Menopause

Spek.: blutende Erosion

Kolp.: glasige Bezirke, etwas papillär mit wirren Gefäßen, erhabener Grund; hochgradig suspekt

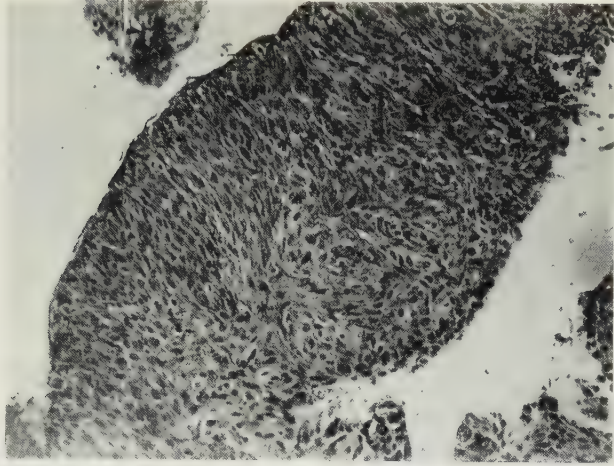


Abb. 93. Fall 61, frühes Karzinom; geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (Vergrößerung 145)

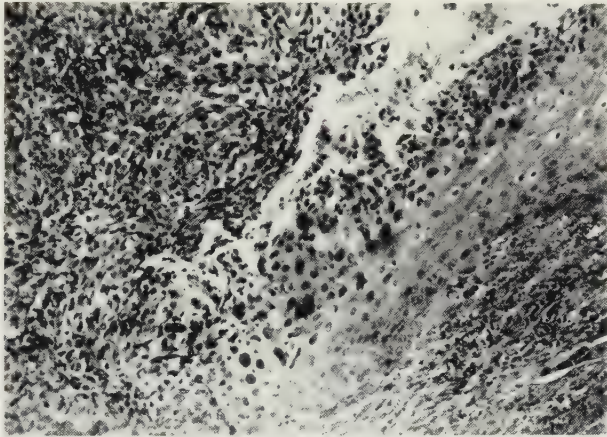


Abb. 94. Fall 62, Karzinom; Trichomonaden +; geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (links) (Vergrößerung 145)

Zyt.: V (viele 1 α Kerne), kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat.

Die Patientin lehnte jede Behandlung ab, es konnte lediglich eine Abschabung mit dem scharfen Löffel durchgeführt werden.

Hist.: Karzinom (Abb. 93); deutliche geflechtartige Verwerfung der Zellzüge.

1955 Bericht eines prakt. Arztes, daß sich anstelle der Portio ein großer Krater befinde; Behandlung werde immer noch abgelehnt.

Dieses Karzinom wäre evtl. auch bei der indizierten Abrasio erkannt worden.

FALL 62 43 Jahre

Spek.: zirkuläre Erosion, bei Berührung blutend, Trichomonaden +

Kolp.: flacher, etwas papillärer Bezirk, suspekt

Zyt.: V T b

Hist.: Karzinom mit etwa 1 cm tiefer Invasion. Auf Abb. 94 sieht man links geflechtartige Verwerfung der Zellzüge

2. Kolp.: atypisch, Zyt.: IV, Hist.: Karzinom

FALL 63 55 Jahre

Die Patientin wurde überwiesen, nachdem bereits vom behandelnden Arzt eine Probeexzision durchgeführt worden war. Der histologische Befund eines auswärtigen Histopathologen lautet: „vermehrte Anfärbbarkeit des randbildenden Plattenepithels sowie etwas gesteigerte Mitoserätigkeit erwecken Verdacht auf präkanzeröse Veränderungen, wenn auch der Befund nicht ausgeprägt genug ist, um schon eine Karzinom-Diagnose zu ermöglichen.“

Spek.: Portio gerötet, Epitheldefekt nach Probeexzision

Kolp.: papilläre Erhebung am linken Mm-Winkel, Korkzieherkapillaren bei 12h, beide Bezirke sind sehr suspekt

Zyt.: IV V (1 α Kerne, z. T. kommaförmig), Trichomonaden ϕ

Hist.: an der Oberfläche (Abb. 95) Vertikalstellung vorwiegend kommaförmiger Kerne, vermehrt Mitosen. Uniformität der Zellen ohne besondere Zell- und Kernatypien. Die Schichtung ist aufgehoben, die Grenze zum Bindegewebe ist nicht ganz

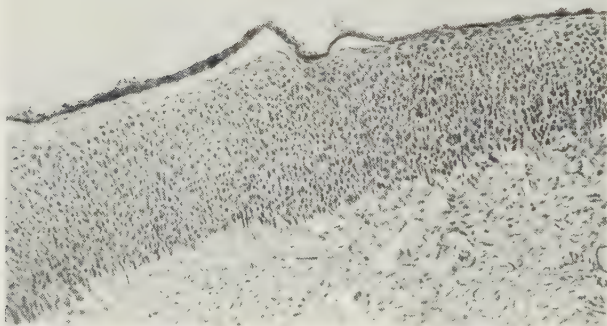


Abb. 95. Fall 63, frühes Karzinom; Vertikalstellung vorwiegend kommaförmiger Kerne, Uniformität der Zellen (Vergrößerung 145)

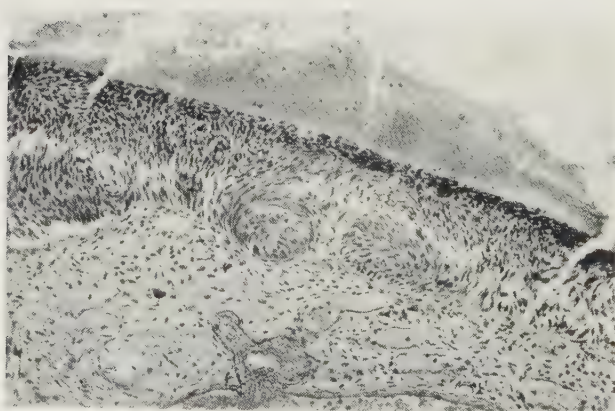


Abb. 96. Fall 63; Spiralverwerfung im Bereich des Oberflächenbelags, kleine Vorwölbung ins Bindegewebe, rechts daneben bogenförmige Zellzüge; fast ausschließlich intraepithelial entwickeltes Karzinom (Vergrößerung 145)

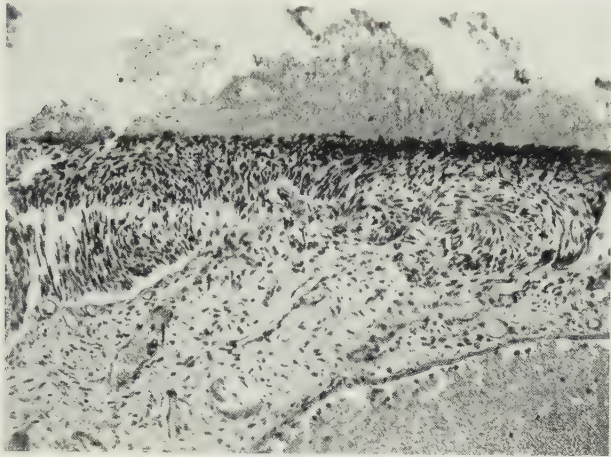


Abb. 97. Fall 63; geflechtartige Verwerfung im Bereich der Oberfläche vgl. Abb. 96) (Vergrößerung 145)

scharf, da einzelne spitz auslaufende Zellen ins Bindegewebe hineinragen. An anderer Stelle (Abb. 96) erkennt man in den basalen Lagen 2 Bezirke mit „bogenförmiger Verwerfung der Zellzüge“, links zugleich „Spiralverwerfung der Zellzüge“. Hier besteht bereits eine kleine Vorwölbung in das Bindegewebe (Beginn einer Invasion); daneben ist an der Oberfläche geflechtartige Verwerfung der Zellzüge zu sehen (Abb. 97). Diese beiden letzten Abbildungen sind von besonderer Bedeutung; denn sie zeigen ein fast ausschließlich intraepithelial lokalisiertes Karzinom, dessen Diagnose durch das Symptom der „geflechtartigen Verwerfung der Zellzüge“ ermöglicht wird. An anderen Bezirken liegt bereits tiefere karzinomatöse Invasion vor. Auf

Abb. 98 ist ein invasiver Zapfen dargestellt. Während rechts unten deutliche geflechtartige Verwerfung der Zellzüge besteht, welche auf Abb. 99 noch einmal bei starker Vergrößerung dargestellt wird, sehen wir im gleichen Zapfen links oben (Abb. 98) Spiralverwerfung. In der Mitte findet sich Längsausrichtung der Zellzüge mit Kernverminderung und etwas stärkeren Zell- und Kernatypien; diese regressiven Erscheinungen sind bisweilen bereits bei frühen Karzinomen, meist an umschriebenen Bezirken, feststellbar.

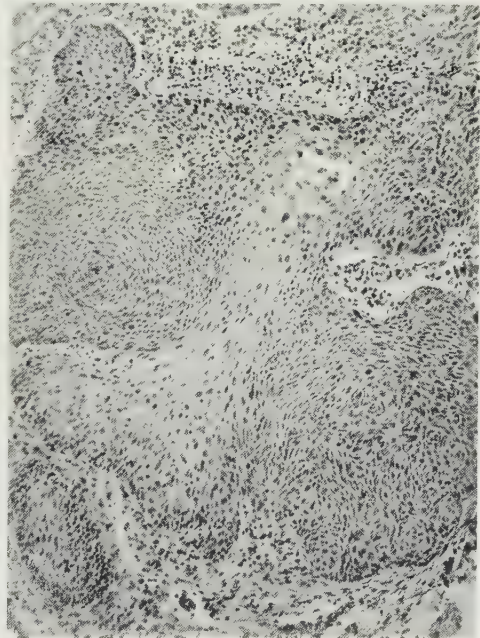


Abb. 98. Fall 63; invasiver Zapfen mit Spiralverwerfung (links oben) und geflechtartiger Verwerfung der Zellzüge (rechts unten) (Vergrößerung 145)

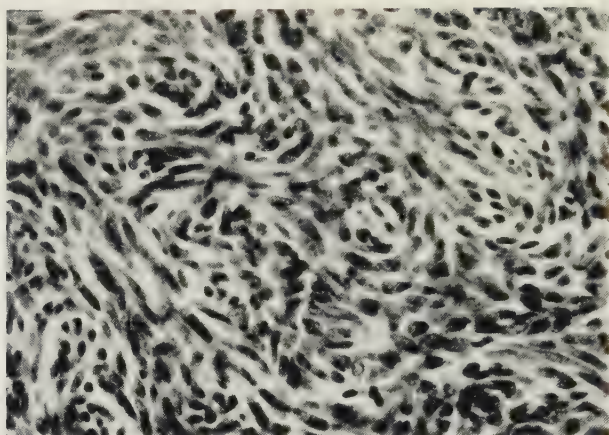


Abb. 99. Fall 63; vergrößerter Ausschnitt der Abb. 63 rechts unten (Vergrößerung 570)

Auf Grund der kolposkopischen Untersuchung konnte die Exzision an der verdächtigsten Stelle durchgeführt werden, welche bei der ungezielten Probeentnahme durch den behandelnden Arzt verfehlt wurde. Alle Erscheinungsformen des Symptomenkomplexes der „Verwerfung der Zellzüge“ sind hier deutlich zu beobachten.

FALL 64 43 Jahre, Blutung nach 2 Jahren Menopause

Spek.: zirkuläre Erosion

Kolp.: kleine papilläre Erhebungen mit Gefäßschlingen, suspekt

Zyt.: IV (kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat)

Hist.: von der Oberfläche gehen breite Zapfen aus; Spiralverwerfung und Reste zusammengeschobenen und aus der Richtung gedrängten Bindegewebes sind zu erkennen. An anderen Bezirken sieht man an der Peripherie eine deutliche geflechtartige Verwerfung der Zellzüge ohne hochgradige Zell- und Kernatypien (Abb. 100). Es besteht daneben bereits ziemlich ausgedehnte Invasion des Karzinoms, welches evtl. auch durch die ohnehin erforderliche Abrasio erkannt worden wäre.

FALL 65 41 Jahre

Spek.: Leukoplakie vordere Mm-Lippe

Kolp.: ausgedehnte Leukoplakie

Zyt.: IV (kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat)

Hist.: an der Oberfläche geht verdicktes, normales Epithel an scharfer Grenze in einen keratinisierten Belag über (Abb. 101), welcher niedriger ist als das normale Epithel, jedoch an seiner Basis unregelmäßige Zapfen aufweist, welche an anderen Stellen (nicht abgebildet) bereits tief in das Bindegewebe eingedrungen sind. Bei stärkerer Vergrößerung dieser Bezirke sieht man, daß die Zellen schwanzartige zytoplasmatische Fortsätze besitzen und deutliche „Änderung der Polarität“ der Zellen (Abb. 102) bzw. „Selbstinvasion“ (BECHTOLD und REICHER) besteht. Im Bindegewebe sind invasive Karzinomkomplexe vorhanden, welche z. T. Spiralverwerfung (Abb. 103), z. T. geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (Abb. 104) erkennen lassen; gleichzeitig sind hier feine, umschriebene, zelluläre Invasion in das Bindegewebe (oben links) und kleine konzentrische Schichtungskugeln zu sehen. Das Karzinom ist kleinzellig, es fehlen besondere Zell- und Kernatypien.

Abb. 100. Fall 64, Karzinom; geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (Vergrößerung 570)

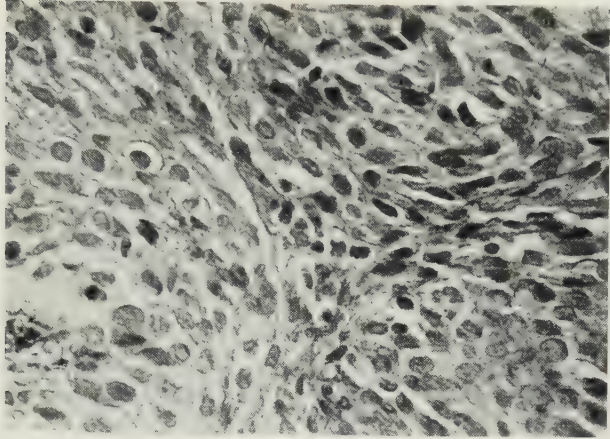


Abb. 101. Fall 65, frühes Karzinom, an der Oberfläche keratinisiert (rechts) (Vergrößerung 145)

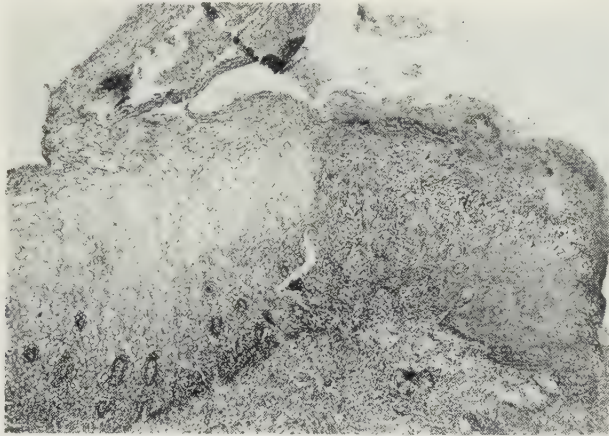
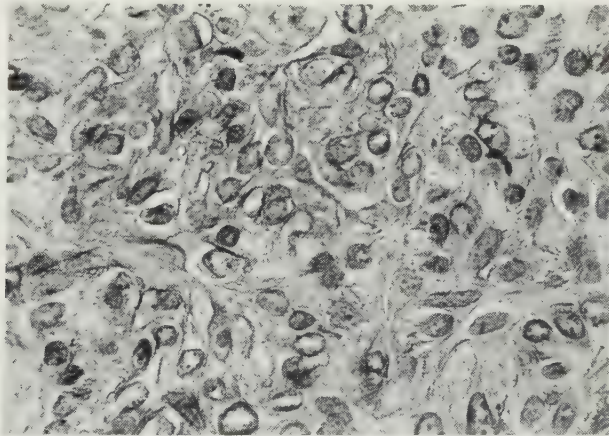


Abb. 102. Fall 65: „Änderung der Polarität“ bzw. „Selbstinvasion“ (Vergrößerung 570)



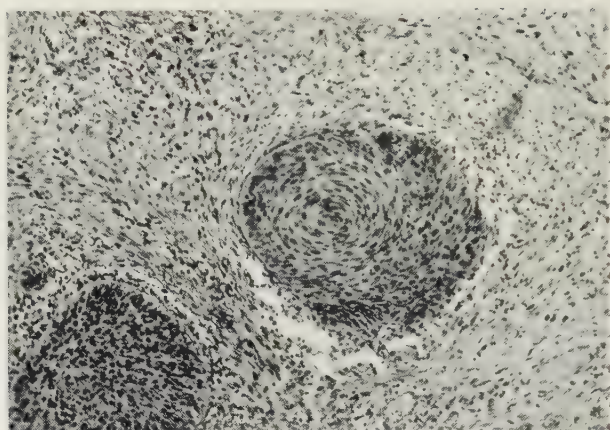


Abb. 103. Fall 65; Spiralverwerfung in einem invasiven, karzinomatösen Komplex, keine Zell- und Kernatypien (Vergrößerung 145)

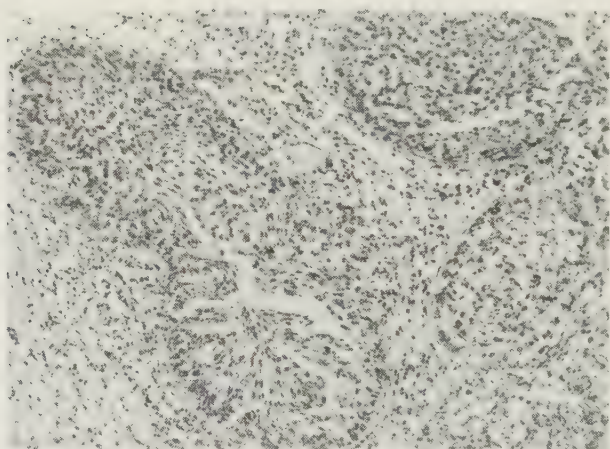


Abb. 104. Fall 65; invasiver Komplex mit geflechtartiger Verwerfung der Zellzüge und kleinen konzentrischen Schichtungskugeln, Uniformität der Zellen (Vergrößerung 145)

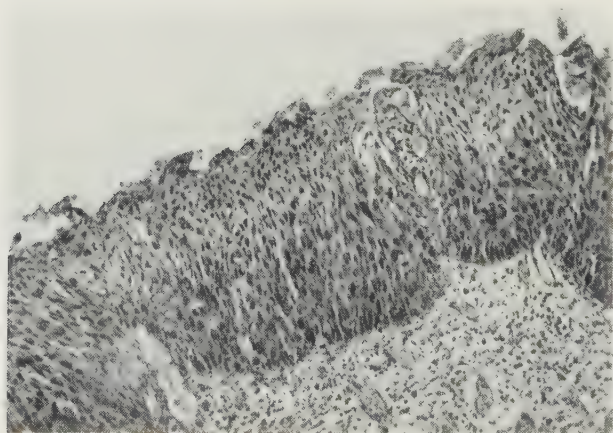


Abb. 105. Fall 66, frühes Karzinom; vertikal ausgerichtete Zellen mit kommaförmigen Kernen; Einkengung einer Bindegewebspapille (rechts) (Vergrößerung 145)

FALL 66 42 Jahre

Spek.: zirkuläre Erosion, Trichomonaden ϕ

Kolp.: echte Erosion, peripher Leukoplakie

Zyt.: IV V

Hist.: an der Oberfläche vertikal ausgerichtete Zellen mit kommaförmigen Kernen, leichte Wucherung zum Bindegewebe hin (Abb. 105). Dadurch wird rechts eine Papille an der Basis eingengt, so daß die Blutgefäße peripher knäueförmig erweitert sind. Es wurde bereits erwähnt, daß die kolposkopisch sichtbaren und für die Karzinom-Diagnose äußerst bedeutsamen Gefäßanomalien auf Abschnürung und Dislokation von Blutgefäßen durch das karzinomatöse Wachstum zurückgeführt werden. Auf Abb. 106 u. 107 sieht man deutlich bogenförmige Verwerfung der Zellzüge über kleinen, wohl bereits invasiven Zapfen, daneben ist angedeutet geflechtartige Verwerfung erkennbar (Abb. 108). Übergang zu fast normalem Plattenepithel mit karzinomatöser Unterwachsung (Abb. 109). Invasion des Karzinoms ins Bindegewebe ist an mehreren Stellen nachweisbar.

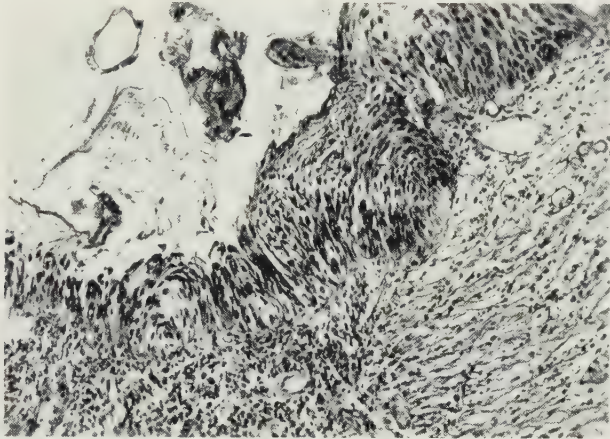


Abb. 106. Fall 66; bogenförmige Verwerfung der Zellzüge, rechts über kleiner Vorwölbung ins Bindegewebe (Vergrößerung 145)

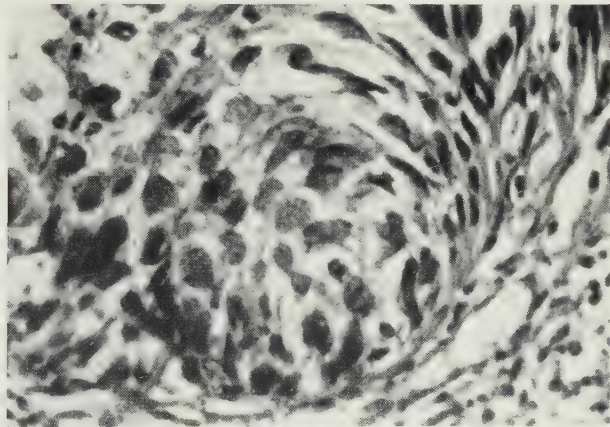


Abb. 107. Fall 66; bogenförmige Verwerfung; zur Basis konkave Zellzüge über Einwuchs in das Bindegewebe (Vergrößerung 570)

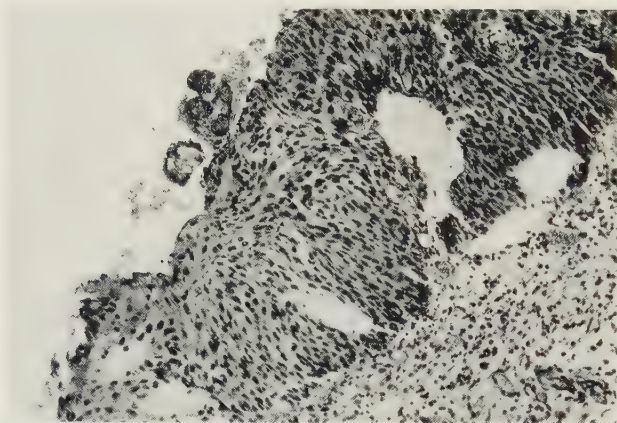


Abb. 108. Fall 66; geflechtartige Verwerfung an der Peripherie angedeutet (Vergrößerung 145)

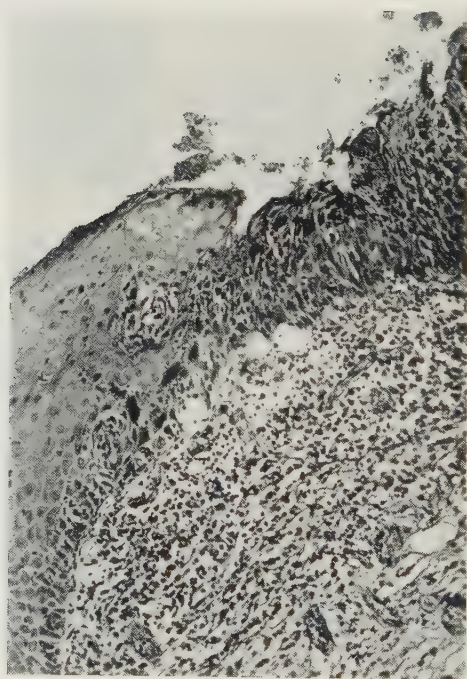


Abb. 109. Fall 66; Übergang des Karzinoms (rechts) zu fast normalem Epithel (links) mit karzinomatöser Unterwachsung (Vergrößerung 145)

Abb. 110. Fall 66; Karzinomkomplex im Bindegewebe mit geflechtartiger Verwerfung der Zellzüge; verwaschener und eosinophiler Bindegewebssaum (Vergrößerung 145)

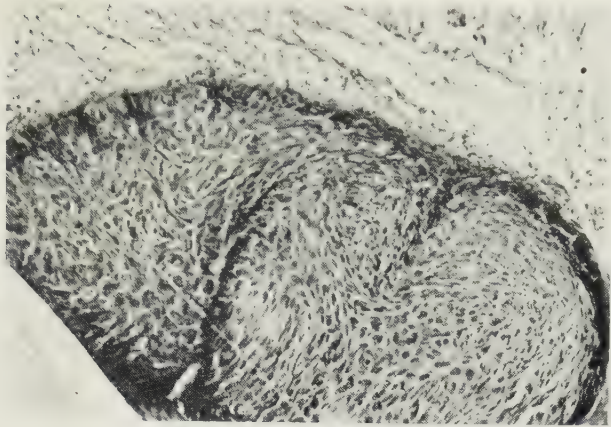
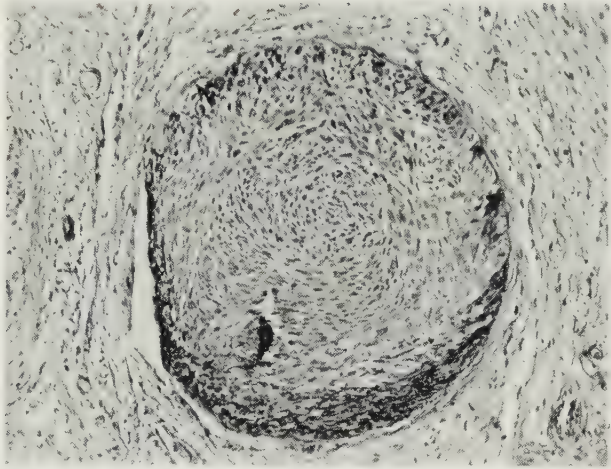


Abb. 111. Fall 66; Spiralverwerfung, sonst wie Abb. 110 (Vergrößerung 145)



Am Rande der Exzision befindet sich ein Komplex mit geflechtartiger Verwerfung, welcher durch verwaschenes und eosinophiles Bindegewebe begrenzt wird (Abb. 110), daneben ist ein anderer Bezirk mit Spiralverwerfung zu sehen (Abb. 111); geringe Zell- und Kernatypien. Auf Grund der „geflechtartigen Verwerfung der Zellzüge“ kann erkannt werden, daß hier bereits ziemlich tiefe Invasion des Karzinoms vorliegt.

Am Operationspräparat (Totalextripation des Uterus) fanden sich an der Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze an kleinem isoliertem Bezirk des Oberflächenbelages sowohl bogenförmige Verwerfung über einer kleinen ins Bindegewebe ragenden Vorwölbung als auch geflechtartige Verwerfung. Es handelt sich um beginnende karzinomatöse Wucherungen; somit liegt multizentrisches Karzinomwachstum vor, welches wiederholt gesehen wurde (Fall 48, 50 u. 60).

FALL 67 31 Jahre

Dieser Fall wurde bereits im Kapitel II (s. S. 29) erwähnt. Im Jahre 1947 wurde kolposkopisch ein atypischer Befund erhoben: Umwandlungszone, bei 11^h in größerem Bezirk von Felderung eine Leukoplakie, auch bei 3^h kleine Leukoplakie; diese Bezirke sind jodnegativ.

Dez. 1954 *Spek.*: Leukoplakie bei 12^h, Trichomonaden ϕ

Kolp.: schollige Leukoplakie

Zyt.: IV A

Hist.: an der Oberfläche keratinisierter Belag. Deutliche Änderung der Polarität mit schwanzförmigen Protoplasmafortsätzen (Abb. 112); es besteht weitgehende Übereinstimmung mit Abb. 102 (Fall 65). Dieser keratinisierte Oberflächenbelag geht in einen niedrigen, nicht keratinisierten über, welcher in Drüsen einwächst und hier sowohl geflechtartige Verwerfung als auch Bogenverwerfung der Zellzüge aufweist (Abb. 113 u. 114).

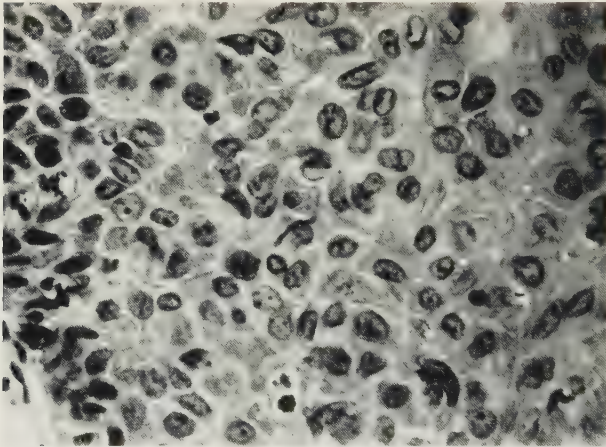


Abb. 112. Fall 67, frühes Karzinom; Änderung der Polarität (Vergrößerung 570)

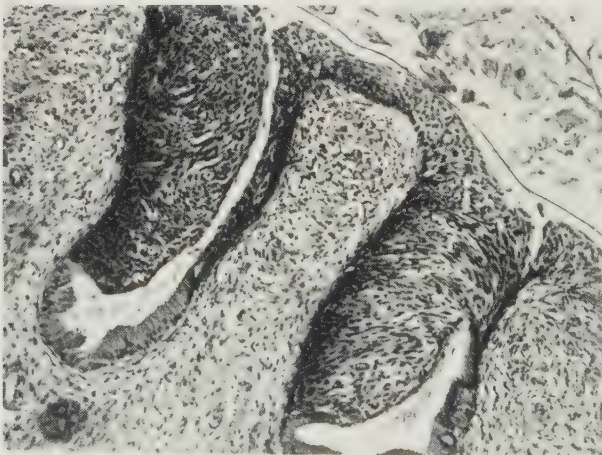


Abb. 113. Fall 67; Einwachsen in Drüsen; geflechtartige und bogenförmige Verwerfung der Zellzüge (Vergrößerung 145)

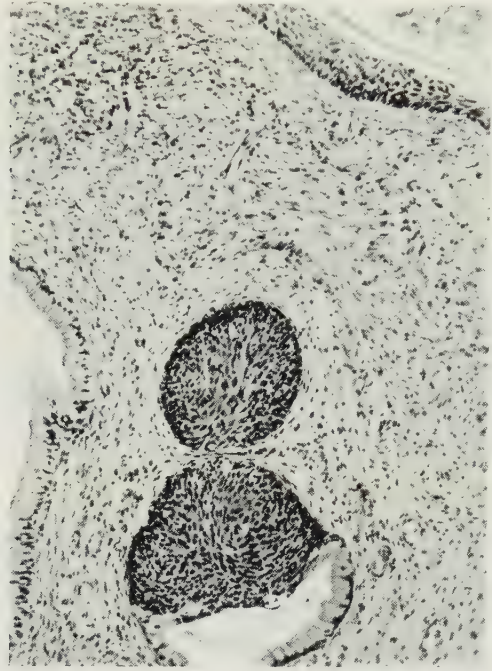


Abb. 114. Fall 67; wie Abb. 113 (Vergrößerung 145)

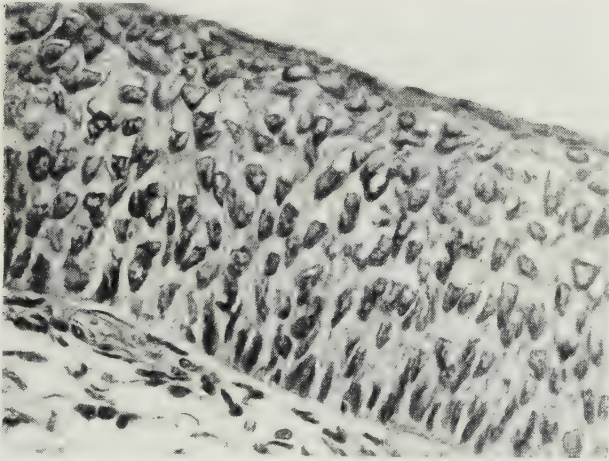


Abb. 115. Fall 67; keilförmige Kerne in den basalen Zellhälften (Vergrößerung 570)

Jan. 1955 Die Exzisionsstelle bei 12^h ist epithelisiert

Kolp.: Leukoplakie bei 6^h

Zyt.: IV b

Hist.: an der Oberfläche weite Bezirke mit keilförmigen Kernen in den basalen Zellhälften (Abb. 115). An anderen Stellen besteht Bogenverwerfung über kleinen Vorwölbungen ins Bindegewebe (Abb. 116). Peripher sind hier halbmondförmige Kerne vorhanden. Das Karzinom wächst auch in Drüsen ein und zeigt deutliche geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (Abb. 117 u. 118).

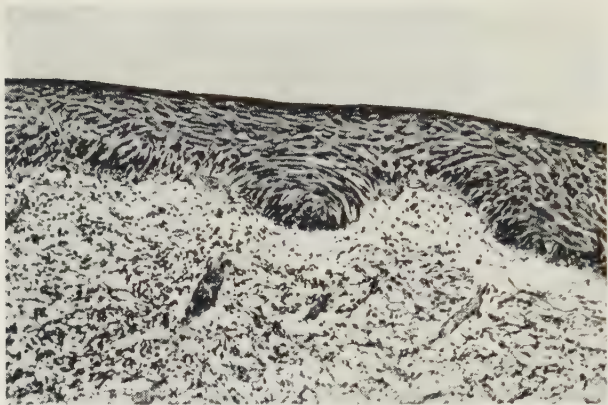


Abb. 116. Fall 67; bogenförmige, Verwerfung der Zellzüge über kleinem Einwuchs in das Bindegewebe; peripher halbmondförmige Kerne (Vergrößerung 145)

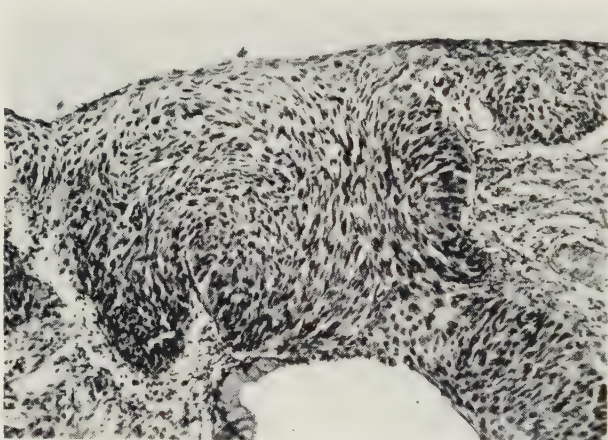


Abb. 117. Fall 67; Einwachsen in Drüsen, geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (Vergrößerung 145)

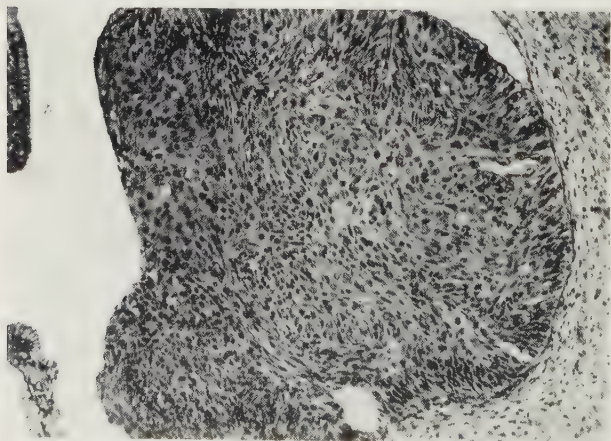


Abb. 118. Fall 67; wie Abb. 117 (Vergrößerung 145)

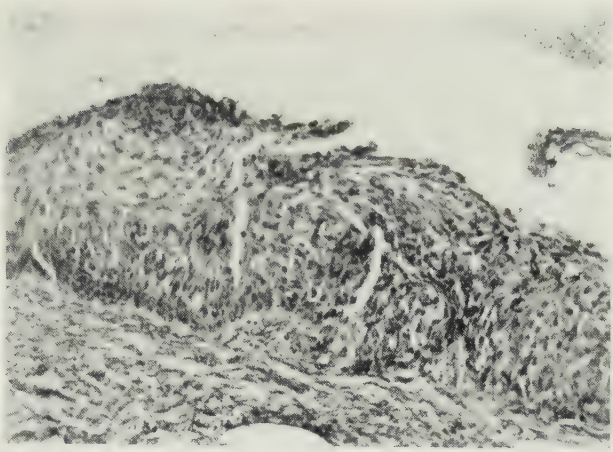


Abb. 119. Fall 67; geflechtartige Verwerfung der Zellzüge an der Oberfläche (Vergrößerung 145)

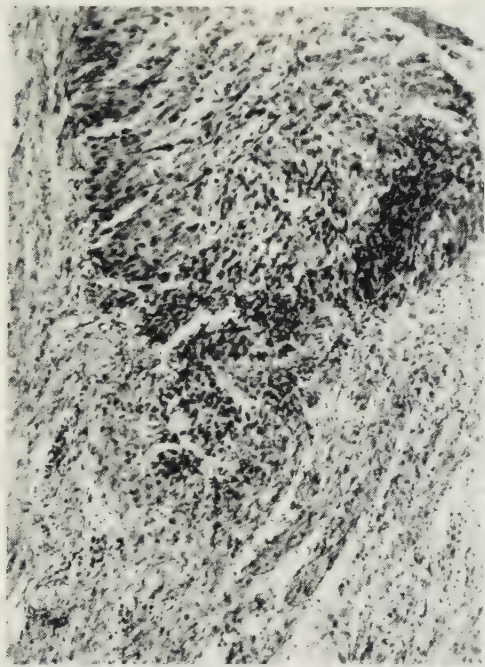


Abb. 120. Fall 67; „tailenförmige Einschnürung“ eines Zapfens, weitere karzinomatöse Invasion an der Spitze, verwaschene Zone des Bindegewebes (Vergrößerung 145)

Nov. 1955 *Spek.*: o. B.

Kolp.: Umwandlungszone, unverdächtig, im Muttermund bei 12^h linsengroßer jodnegativer Bezirk

Zyt.: IV A

Hist.: an der Oberfläche geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (Abb. 119), darunter bereits an mehreren Stellen beginnende karzinomatöse Invasion ins Bindegewebe, welche auch von den Zapfenenden ausgeht (Abb. 120). Man beachte die „tailenförmige Einschnürung“, welche häufig bei Invasion zu finden ist. Das Bindegewebe zeigt hier eine breite verwachsene Zone.

Es ist bemerkenswert, daß kolposkopisch lediglich ein jodnegativer Bezirk festgestellt wurde; allerdings sind Exzisionen vorausgegangen, wodurch die Situation verändert sein kann.

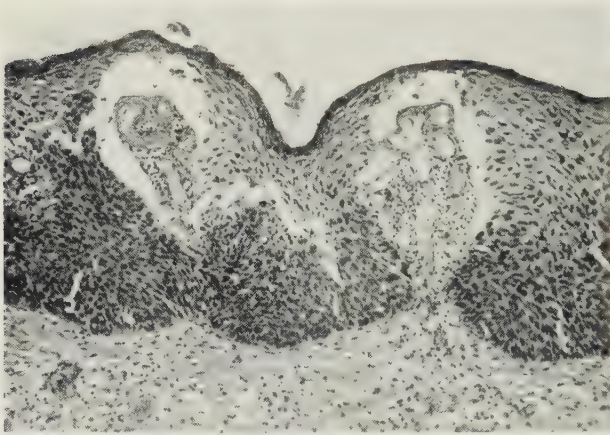


Abb. 121. Fall 68, frühes Karzinom; basale Wucherung, gestaute Kapillaren (Vergrößerung 145)



Abb. 122. Fall 68; bogenförmige Zellzüge im Bereich des rechten Zapfens (Vergrößerung 145)

FALL 68 48 Jahre

Spek.: o. B., Trichomonaden ϕ

Kolp.: atypische Umwandlungszone bei 11^h, kleine echte Erosion und Grund bei 5^h, diese Bezirke sind jodnegativ

Zyt.: IV V (1 α Kerne finden sich besonders zahlreich im Zervixabstrich)

Hist.: an der Oberfläche plumpe Zapfen (Abb. 121). Eine basale Wucherung erkennt man daraus, daß Zapfenenden häufig ineinander übergehen und Bindegewebspapillen eingengt werden; Kapillaren gestaut und knäueiförmig. Änderung der Polarität der Zellen, peripher finden sich halbmondförmige Kerne; in einem Zapfen ist Bogenverwerfung mit zum Bindegewebe konkaven Zellzügen vorhanden (Abb. 122), an weiterem Bezirk (Abb. 123) neben geflechtartiger Verwerfung bogenförmige Zellzüge über einem Einwuchs, welcher wohl mit dem darunter im Bindegewebe sichtbaren Komplex mit konzentrischer Schichtung in Zusammenhang steht. Das Karzinom ist im Bereich der Zervix bereits weiter fortgeschritten. Man findet

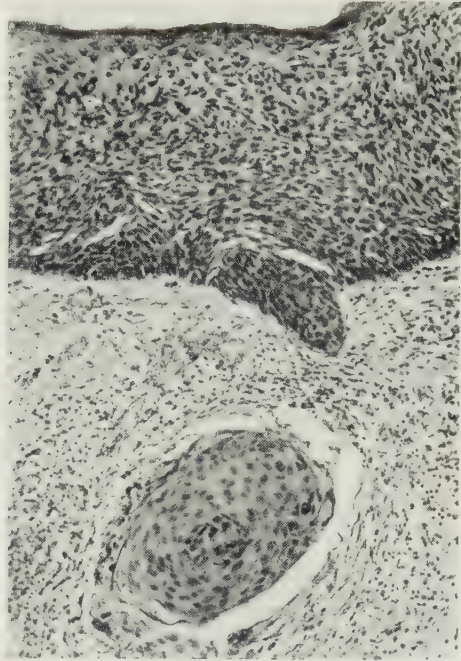


Abb. 123. Fall 68; geflechtartige Verwerfung, zugleich oberhalb des Einwuchses bogenförmige Verwerfung der Zellzüge (Vergrößerung 145)

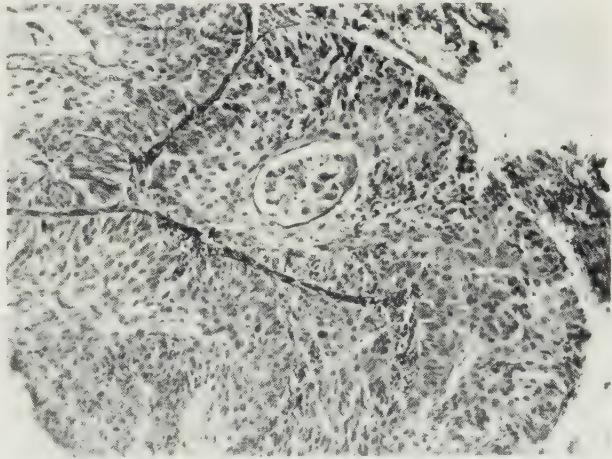


Abb. 124. Fall 68; das Bindegewebe ist strichförmig zusammengedrängt; rechts Verbindung zweier Komplexe durch längsorientierte Zellzüge (Vergrößerung 145)

im Material der Zervixabrasio zahlreiche Karzinomzapfen, welche das Bindegewebe strichförmig zusammengedrängt haben (Abb. 124); einige dieser Komplexe sind durch längsorientierte Zellzüge verbunden (Abb. 124 Mitte rechts), wie ähnlich bei Fall 72 (Abb. 152) beobachtet. An benachbartem Bezirk der Zervix ist noch tiefere Invasion vorhanden; es wurde bereits erwähnt, daß im Zervixabstrich besonders zahlreich 1 α Kerne gefunden worden waren.

FALL 69 43 Jahre

April 1954 Spek.: o. B., Trichomonaden ϕ

Kolp.: Leukoplakie und papillärer Grund, die ganze Portio ist jodnegativ

Zyt.: IV v

Hist.: an der Oberfläche vertikal ausgerichtete Zellen mit kommaförmigen Kernen (Abb. 125). Es besteht Ähnlichkeit mit Abb. 105 (Fall 66). An anderen Stellen befindet sich an der Peripherie eine verdichtete Zone, in welcher einige horizontal verlaufende, wellenförmige Zellzüge sichtbar sind (Abb. 126). Dieser Befund ist bemerkenswert, ich habe derartige wellenförmige Zellzüge in der Peripherie auch bei anderen frühen Karzinomen beobachtet (vgl. z. B. Abb. 63). Auf Abb. 126 erkennt man rechts an der Basis einen kleinen Einwuchs (beginnende Invasion?). Die Zapfen sind auch in Drüsen eingewachsen, deren Grenzen sicherlich überschritten sind (Abb. 127). Es besteht Uniformität der Zellen, welche kommaförmig sind und kommaförmige Kerne besitzen. Wir haben ähnliche Formen bereits auf Abb. 95 (Fall 63) gesehen. Im Bindegewebe befinden sich (Abb. 127) zwei kleinzellige runde Komplexe mit runden Kernen; es dürfte sich um quer angeschnittene, von der Seite eindringende Zapfen mit kommaförmigen Kernen handeln.

24. Okt. 1954 *Kolp.:* bei 10^h ausgedehnte Leukoplakie, bei 2^h Felderung, bei 7^h etwas erhabener Grund mit knäuel förmigen Kapillarschlingen

Zyt.: IV v

Die Patientin wurde nach der Periode zur Exzision bestellt.

9. Nov. 1954 *Kolp.:* die vor 14 Tagen festgestellten ausgedehnten kolposkopischen Atypien sind nicht mehr sichtbar, lediglich bei 4^h ist eine Leukoplakie angedeutet zu erkennen; größere jodnegative Bezirke.

Wir erwähnen diese beiden im Abstand von 14 Tagen erhobenen kolposkopischen Befunde, um zu zeigen, daß selbst hochgradige kolposkopische Atypien vorübergehend nicht nachweisbar sein können.

Zyt.: IV v

Hist.: auf Abb. 128 sieht man links einen Oberflächenbelag, welcher peripher ein gerade noch erkennbares Stratum granulosum und darüber eine dünne Keratinschicht aufweist. Übergang zu dunklerem Bezirk, an dessen Basis sich 2 kleine Zapfen befinden. In den basalen Lagen findet man Stachelzellen, daneben aber auch zahlreiche Siegelringzellen. An benachbarten Bezirken treten diese basalen Einwüchse immer häufiger in Erscheinung (Abb. 129); sie bestehen aus Stachelzellen mit z. T. spindelförmiger Form. Diese Bilder sind von besonderer Bedeutung; denn es handelt sich hier um das beginnende invasive Wachstum eines Karzinoms, welches von der Basis eines morphologisch nur gering veränderten, keratinisierten Oberflächenbelags ausgeht. Man sieht nämlich im gleichen Exzisionsstück deutliche Invasion von der Basis eines Oberflächenbelags, den wir sonst als II K Epith bezeichnen würden (Abb. 130). Der Bezirk mit der tiefsten Invasion ist auf Abb. 131 dargestellt; aber auch hier ist das Karzinom nur etwa 0,7 mm in das Bindegewebe eingedrungen.

Die Patientin kam trotz mehrfacher Aufforderung erst nach 10 Monaten zu einer Nachuntersuchung.

Abb. 125. Fall 69, frühes Karzinom; vertikal ausgerichtete Zellen mit kommaförmigen Kernen (Vergrößerung 145)

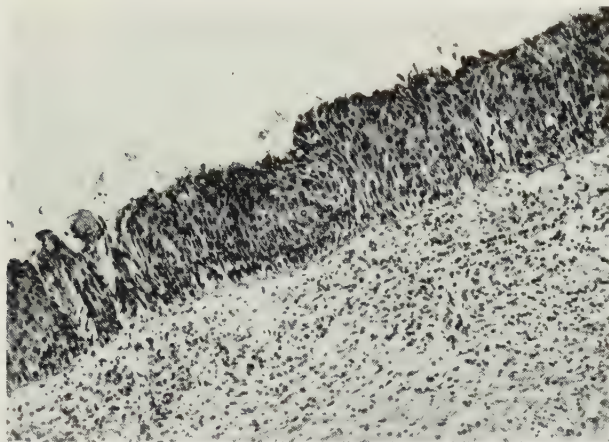
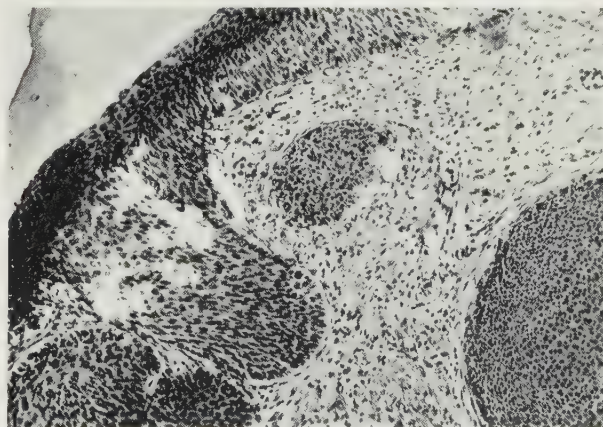


Abb. 126. Fall 69; peripher verdichtete Zone mit horizontal und gleichzeitig wellenförmig verlaufenden Zellzügen (Vergrößerung 145)



Abb. 127. Fall 69; kleinzellige Komplexe mit runden Kernen im Bindegewebe; Uniformität der Zellen, keine Atypien (Vergrößerung 145)



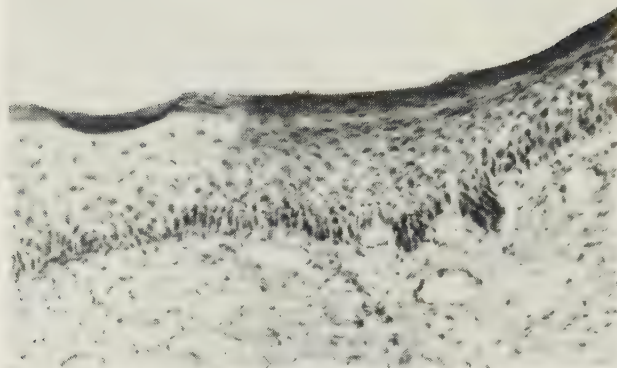


Abb. 128. Fall 69; peripher
angedeutete Keratinisierung,
an der Basis kleine Zapfen
(Vergrößerung 255)

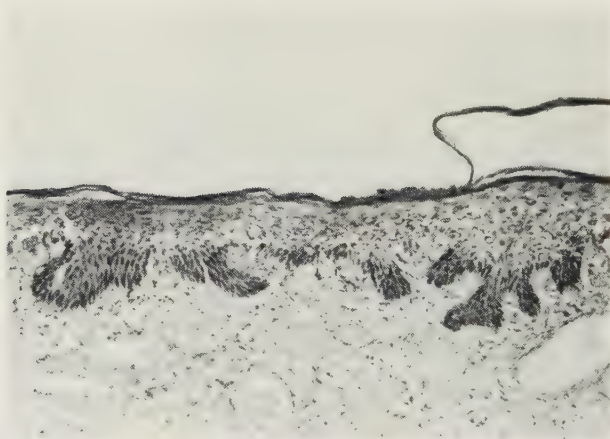


Abb. 129. Fall 69; an be-
nachbartem Bezirk (vgl.
Abb. 128) zahlreiche Zapfen,
darüber Siegelringzellen; be-
ginnend invasives Karzi-
nomwachstum (Vergröße-
rung 145)

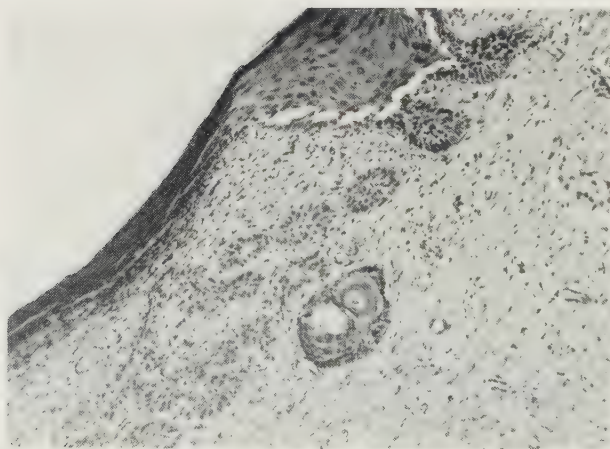


Abb. 130. Fall 69; daneben
(vgl. Abb. 129) Invasion
von der Basis eines keratini-
sierten Oberflächenbelags
(Vergrößerung 145)

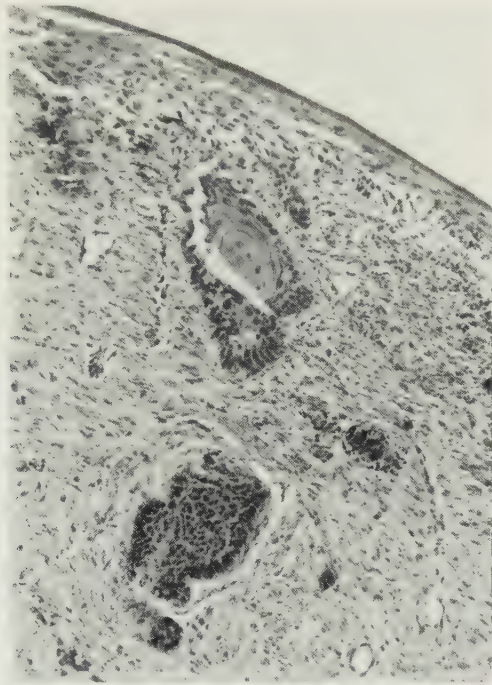


Abb. 131. Fall 69; Bezirk mit am weitesten in die Tiefe reichender karzinomatöser Invasion (etwa 0,7 mm tief) (Vergrößerung 145)

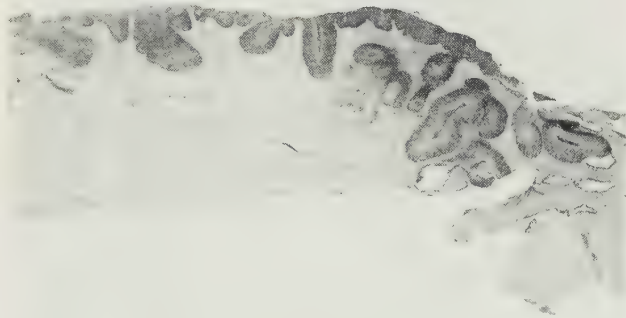


Abb. 132. Fall 69 (nach 10 Mon.); Eindringen zahlreicher plumper Zapfen (Vergrößerung 11,5)

Aug. 1955 Kolp.: bei 2^h scharf begrenzter jodnegativer Bezirk, bei 7^h erhabener Grund mit knäueiförmigen Kapillaren

Zyt.: IV b

Hist.: Übersichtsaufnahme Abb. 132; plumpe unregelmäßige Zapfen dringen an vielen Stellen ein. Bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 133) ist zu erkennen, daß die karzinomatöse Wucherung von der Basis einer deutlich abgrenzbaren, hellen Schicht ausgeht; Bindegewebsbezirke werden umwachsen. Im weiteren Verlauf ist die oberflächliche Schicht dann nicht mehr erkennbar. Neben expansivem Wachs-

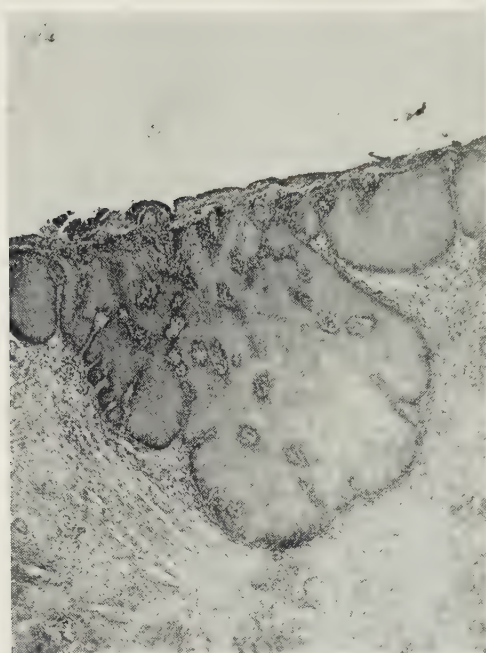


Abb. 133. Fall 69; Zwei-Schichtung; basales Karzinomwachstum, Umwachsen von Bindegewebsbezirken (Vergrößerung 55)

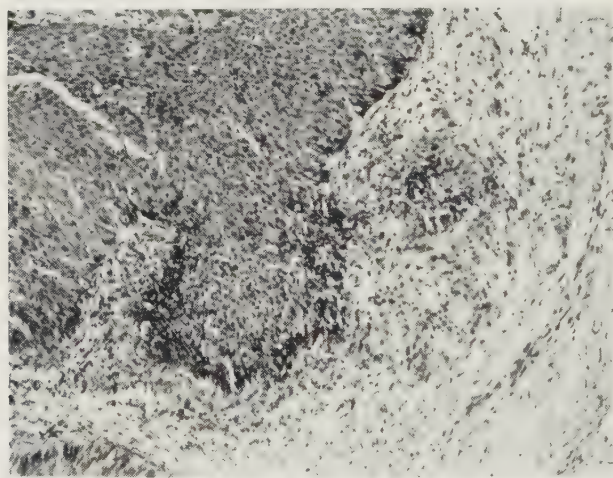


Abb. 134. Fall 69; „tailenförmige Einschnürung“ durch weitere Invasion; verwaschener und eosinophiler Bindegewebssaum (Vergrößerung 145)

tum des Karzinoms findet man deutliche Zeichen einer Invasion mit Zerstörung des Bindegewebes (Abb. 134), welches innerhalb einer ziemlich breiten Zone „verwaschen“ und eosinophil ist; „tailenförmige Einschnürung“ eines Zapfens. Verwerfung der Zellzüge wurde bei diesem frühen Karzinom nicht beobachtet.

FALL 70 40 Jahre

1953 *Spek.:* o. B.

Kolp.: Leukoplakie vordere Mm-Lippe

Zyt.: III v, Trichomonaden ϕ

Hist.: II K Epith

1955 bestellt auf Grund des Zellabstriches

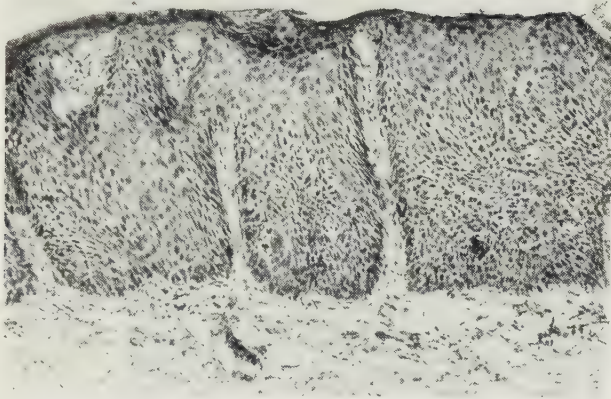


Abb. 135. Fall 70, frühes Karzinom; links bogenförmige Zellzüge; das Bindegewebe wird eingeengt (Vergrößerung 145)

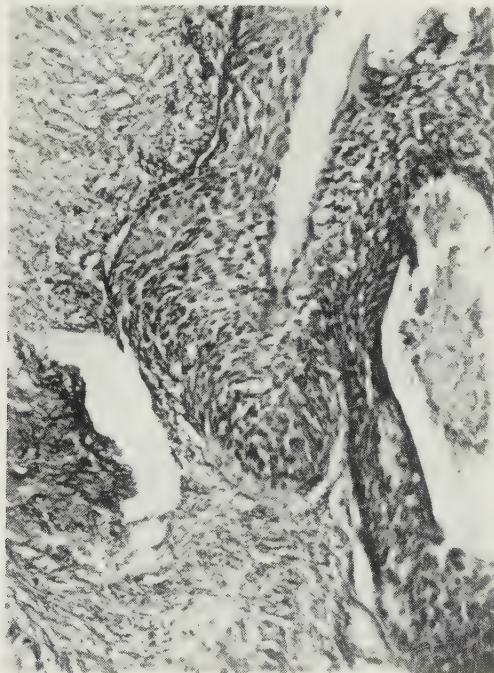


Abb. 136. Fall 70; bogenförmige Zellzüge in einem Zapfen (Vergrößerung 145)

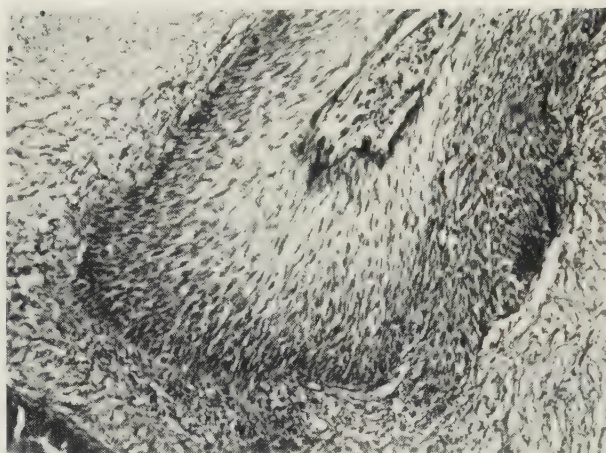


Abb. 137. Fall 70; zelluläre Invasion an mehreren Stellen, von einem Zapfen ausgehend (Vergrößerung 145)

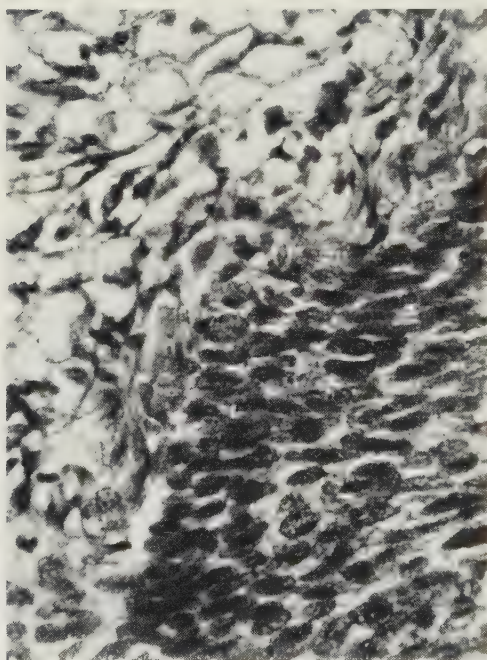


Abb. 138. Fall 70; vergrößerter Ausschnitt der Abb. 137 links; verwaschenes Bindegewebe (Vergrößerung 570)

Kolp.: Leukoplakie bei 12^h gering erhaben und gefeldert, etwas in den Zervikalkanal hineinreichend

Zyt.: IV A

Hist.: an der Portiooberfläche II K Epith, welches etwa am Muttermund an scharfer Grenze in einen gleichfalls keratinisierten Oberflächenbelag übergeht. Dieser zeigt jedoch neben Zelltypen deutliche Änderung der Polarität und bogenförmige Zellzüge, welche z. B. links am Ende eines Zapfens angedeutet sichtbar sind (Abb. 135). Die Zapfen sind plump, das Bindegewebe wird eingengt, einige gestaute

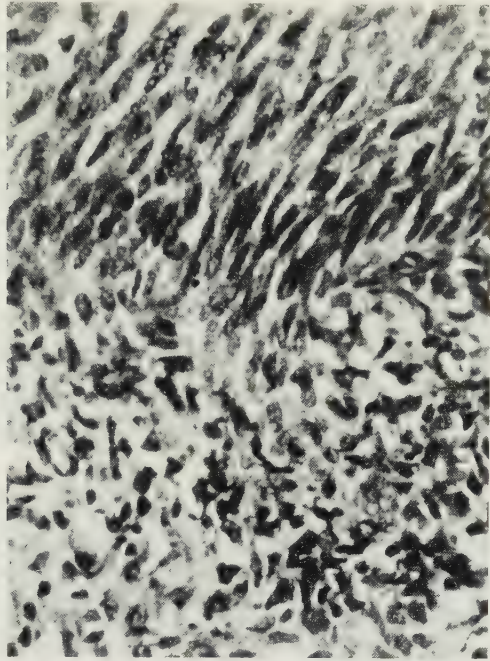


Abb. 139. Fall 70; vergrößerter Ausschnitt der Abb. 137 unten; Kernvermehrung des Bindegewebes in der Umgebung des invasiven Bezirks (Vergrößerung 570)

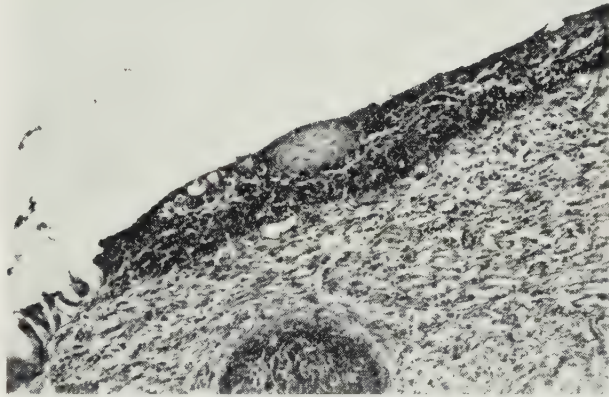


Abb. 140. Fall 70; ovaler Bezirk mit hellen Zellen ohne deutliche Zellgrenzen in unmittelbarer Nachbarschaft des Karzinoms (Vergrößerung 145)

Blutgefäße sind zu erkennen. Auffallend ist die rechtwinkelige Form des Zapfens in der rechten Bildhälfte. Die Zapfen werden im Bereich des Zervikalkanals immer tiefer und wachsen sowohl in Drüsen als auch daneben ins Bindegewebe ein (Abb. 136); hier sieht man Bogenverwerfung. Von anderen Zapfen geht bereits an mehreren Stellen zelluläre Invasion ins Bindegewebe aus (Abb. 137). Zwei Bezirke dieser Abb. sind auf Abb. 138 u. 139 bei starker Vergrößerung noch einmal dargestellt; Abb. 138 zeigt eine verwaschene Bindegewebszone um den invasiven Einwuchs, während eine Beteiligung des Bindegewebes auf Abb. 139 durch Kernvermehrung zum Ausdruck

kommt. Höher in der Zervix ist das Karzinom in noch größerer Ausdehnung nachweisbar.

Auf Abb. 140 ist ein in unmittelbarer Nachbarschaft des Karzinoms befindlicher kleiner ovaler Bezirk mit hellen Zellen ohne deutliche Zellgrenzen zu erkennen.

Es sind anzunehmen, daß bei der Exzision im Jahre 1953 das höher in der Zervix befindliche Karzinom nicht erfaßt worden ist. Dieses Karzinom wurde also in erster Linie durch den Zellabstrich erkannt.

FALL 71 43 Jahre

Spek.: Leukoplakie vordere Mm-Lippe, Portio gerötet; Fluor, Trichomonaden +
Kolp.: mehrere erhabene Leukoplakien vordere Mm-Lippe, Grund und rote Stippchen hintere Mm-Lippe

Zyt.: IV TV: 1 α g, daneben 3 γ ; außerdem hochgradige Zellatypien von Superfizialzellen, u. a. die größte von mir beobachtete epitheliale Zelle (Abb. 141), welche 210 μ lang ist. Diese Zelle ist also mindestens ebenso groß wie die menschliche Eizelle, welche als größte Zelle des menschlichen Körpers (Durchmesser etwa 200 μ) mit bloßem Auge sichtbar ist (CLARA).

Hist.: von der Oberfläche dringen unregelmäßig geformte Zapfen in Drüsen und Bindegewebe ein und weisen z. T. starke Zell- und Kernatypien auf. Unregelmäßige Auswüchse sind sowohl auf Vertikal- als auch auf Horizontalschnitten (Abb. 142) erkennbar; man sieht hier längsorientierte Zellzüge, welche von rechts nach links hinüberziehen und eine Bindegewebsinsel einschließen. Das die Karzinomzapfen umgebende Bindegewebe ist stellenweise nicht sichtbar verändert, z. T. besteht eine verwaschene Zone (Abb. 143). In einigen Zapfen ist geflechtartige Verwerfung der Zellzüge vorhanden (Abb. 144). Auf Abb. 145 sieht man links in einem kleinzelligen Komplex einen ovalen Bezirk mit großen hellen Zellen ohne deutliche Zellgrenzen (Ähnlichkeit mit Abb. 140, Fall 70). Auch auf der rechten Seite sind diese beiden ganz verschiedenartigen Zellkomplexe nebeneinander festzustellen. Wir weisen auf eine Photographie von R. MEYER hin (Henke-Lubarsch, Handbuch d. spez. path. Anatomie u. Histologie Abb. 288, S. 445), welcher eine ähnliche Beobachtung bei einem Plattenepithelkarzinom gemacht hat. Auch ANGEL und WITTIG haben „Cellules claires“ beim Plattenepithelkarzinom des Collum uteri beschrieben; es könnte sich um regressive Veränderungen handeln.

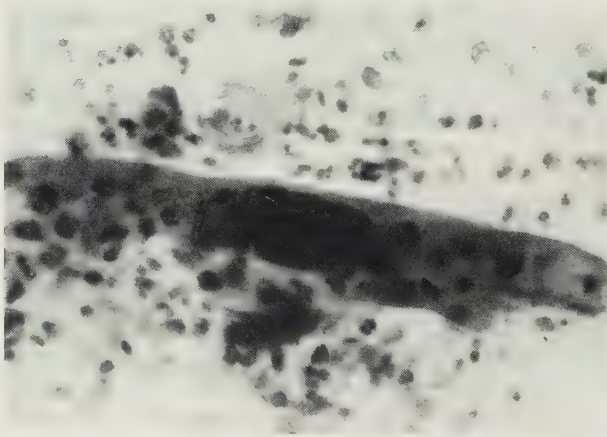


Abb. 141. Fall 71, frühes Karzinom, Trichomonaden +; größte beobachtete epitheliale Zelle (Länge etwa 210 μ) (Vergrößerung 570)

Abb. 142. Fall 71; Horizontalschnitt durch einen Zapfen, welcher rechts einen Auswuchs aufweist; Bindegewebe wird umwachsen (Vergrößerung 145)

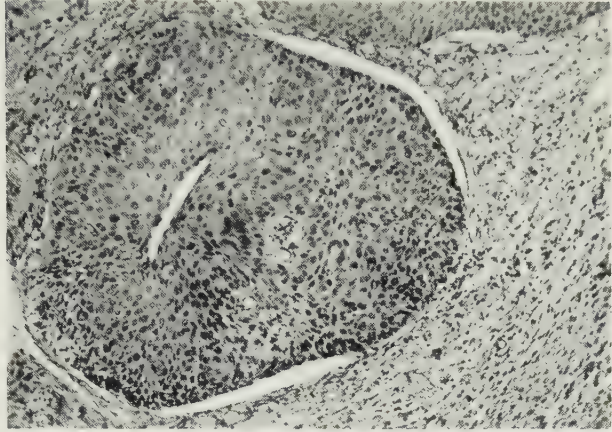


Abb. 143. Fall 71; Karzinomzapfen; in der Umgebung deutlich verwaschenes und eosinophiles Bindegewebe (Vergrößerung 570)

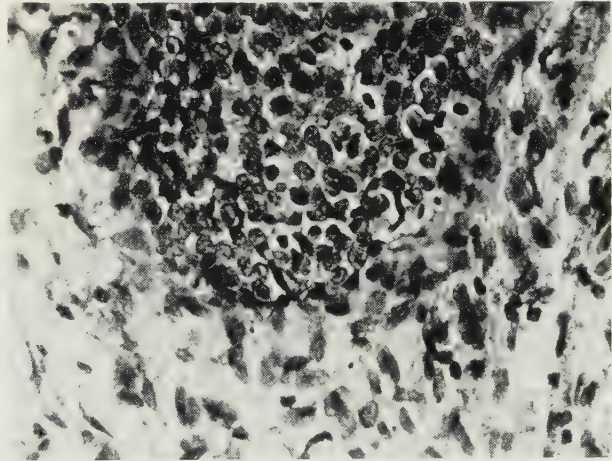
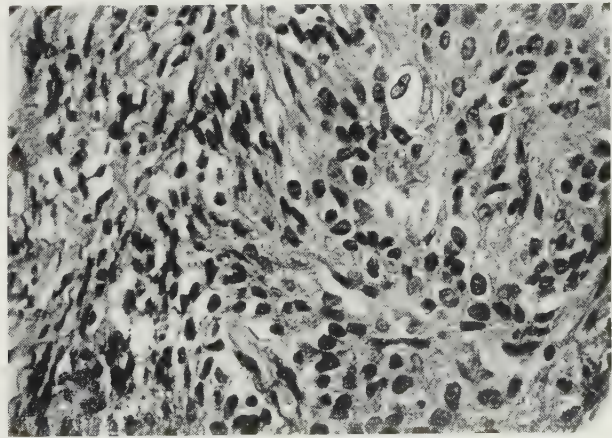


Abb. 144. Fall 71; geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (Vergrößerung 570)



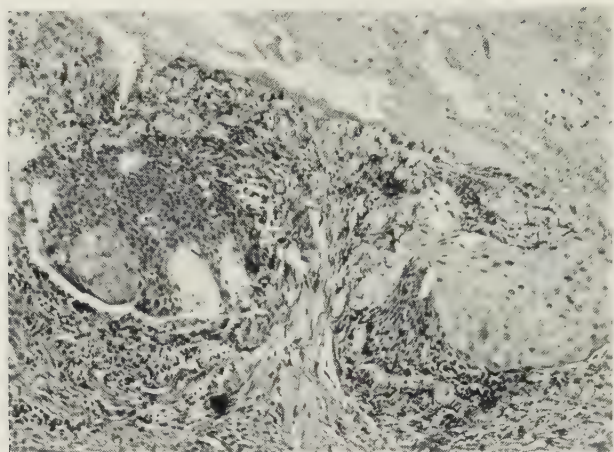


Abb. 145. Fall 71; Bezirke mit hellen, großen Zellen neben kleinzelligen Komplexen (Vergrößerung 145)

FALL 72 43 Jahre

Spek.: o. B.

Kolp.: Leukoplakie bei 7^h

Zyt.: IV V, Trichomonaden ϕ

Hist.: von der Oberfläche dringen Zapfen in Drüsen und auch in das Bindegewebe ein (Abb. 146), keine starken Zellatypien. Daneben sieht man kleinzellige, unregelmäßig geformte Zapfen (Abb. 147) mit einigen Zellzügen und angedeuteter Spiralbildung. Die Grenze zum Bindegewebe ist z. T. undeutlich erkennbar. In anderen Zapfen ist bogenförmige Verwerfung sichtbar (Abb. 148 u. 149), welche sich vor allem auf der letzten Abb. über einer flachen Vorwölbung in das Bindegewebe befindet. An anderem Bezirk deutliche Spiralverwerfung (Abb. 150), daneben verdickter Oberflächenbelag mit geflechtartiger Verwerfung der Zellzüge (Abb. 151); bei starker Vergrößerung ist hier Änderung der Polarität der Zellen mit schwanzartigen Proto-plasmafortsätzen zu erkennen, wie bereits bei Fall 65 (Abb. 102) und Fall 67

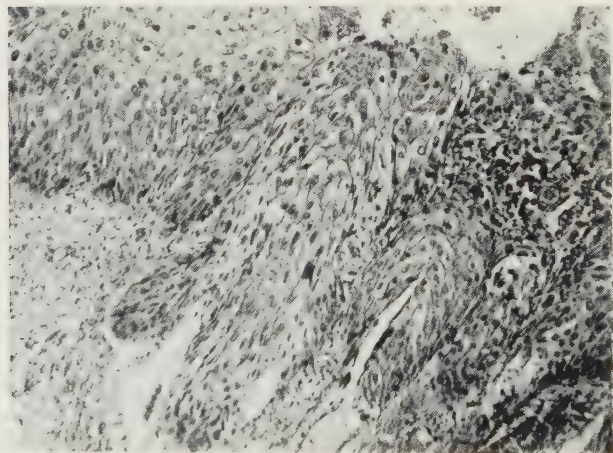


Abb. 146. Fall 72, frühes Karzinom; Eindringen von Zapfen in Drüsen und Bindegewebe (Vergrößerung 145)

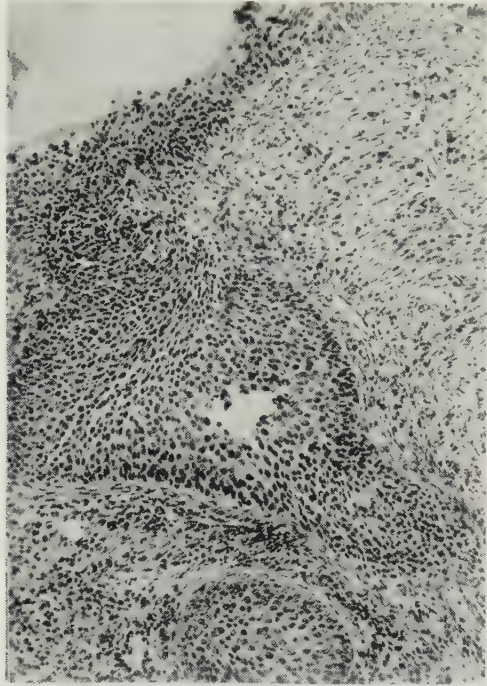


Abb. 147. Fall 72; kleinzellige Zapfen mit angedeuteter Spiralbildung (Vergrößerung 145)

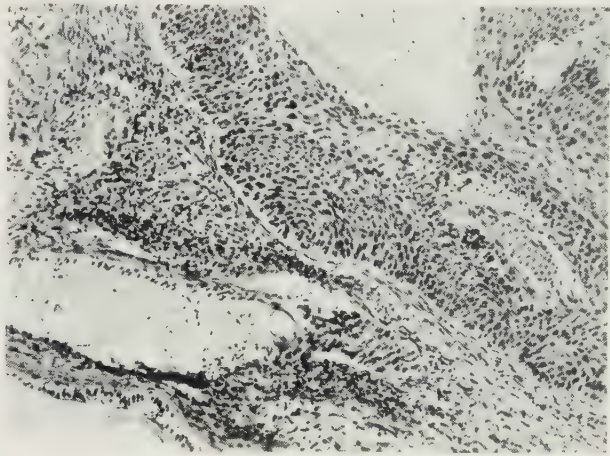


Abb. 148. Fall 72; bogenförmige Verwerfung der Zellzüge über Vorwölbung ins Bindegewebe (Vergrößerung 145)

(Abb. 112) beschrieben. In anderen Schnitten sieht man Kommunikation von Zapfen durch bogenförmige Zellzüge (Abb. 152).

Am Operationspräparat (Totalexstirpation des Uterus) fanden wir Einwachsen des Karzinoms in Drüsen mit geflechtartiger Verwerfung der Zellzüge (Abb. 153). An mehreren Stellen wurde eine von derartigen Bezirken ausgehende Invasion festgestellt: man sieht auf Abb. 154, daß die umgebenden Bindegewebszellen etwas un-

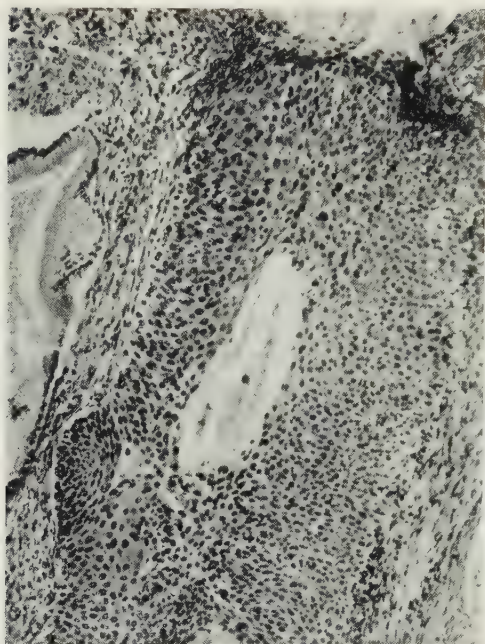


Abb. 149. Fall 72; wie Abb. 148; Uniformität der Zellen (Vergrößerung 145)



Abb. 150. Fall 72; Spiralverwerfung der Zellzüge (Vergrößerung 570)

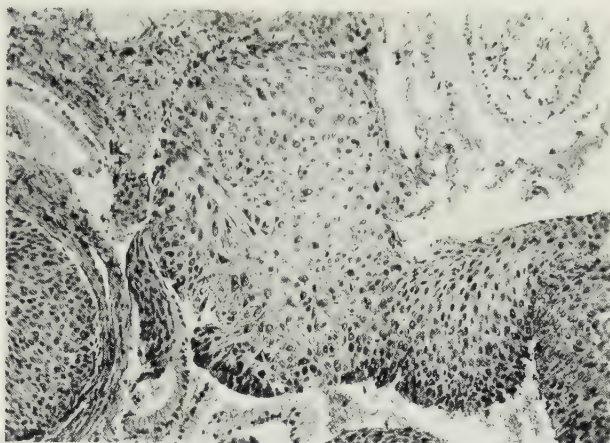


Abb. 151.

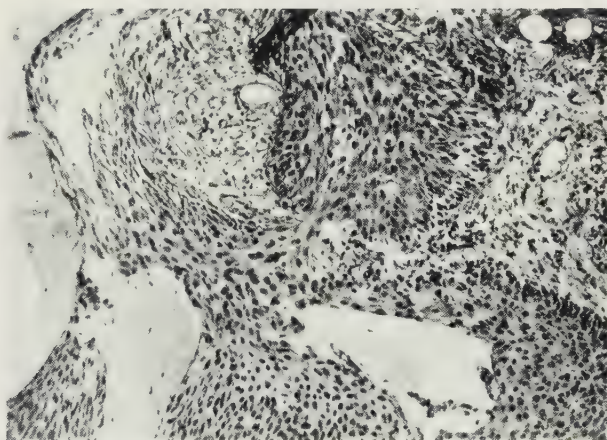


Abb. 152.

Abb. 151. Fall 72; geflechtartige Verwerfung der Zellzüge an der Oberfläche (Vergrößerung 145)

Abb. 152. Fall 72; zwei Komplexe werden durch bogenförmige Zellzüge verbunden (Vergrößerung 145)

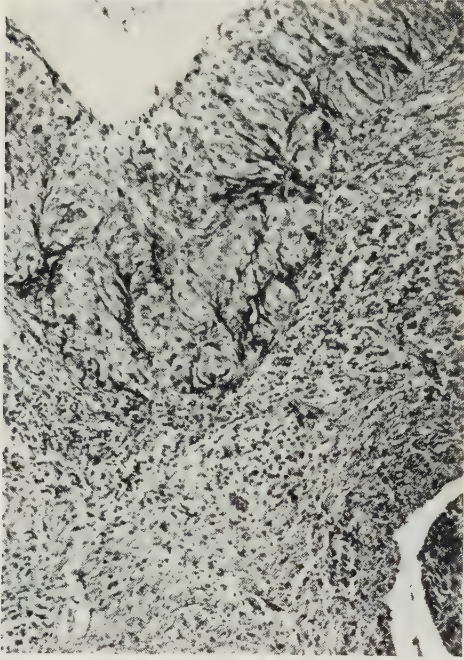


Abb. 153. Fall 72; Einwachsen in Drüsen, geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (Vergrößerung 145)

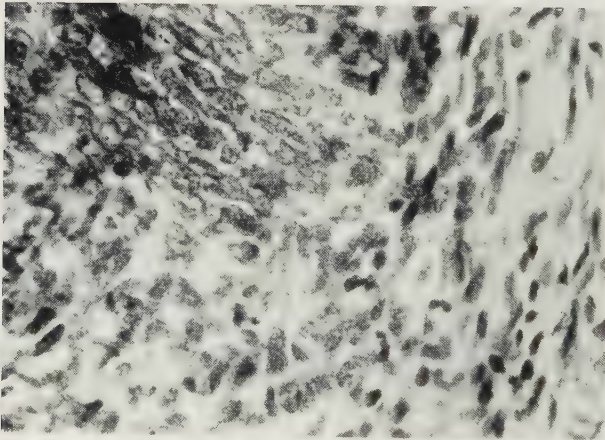


Abb. 154. Fall 72; die Bindegewebszellen in der Umgebung eines invasiven Bezirks sind ungeordnet gelagert und besitzen gekörnte Zellkerne (Vergrößerung 570)

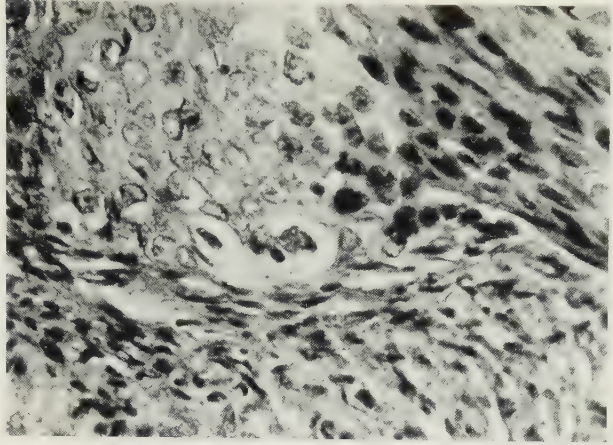


Abb. 155.

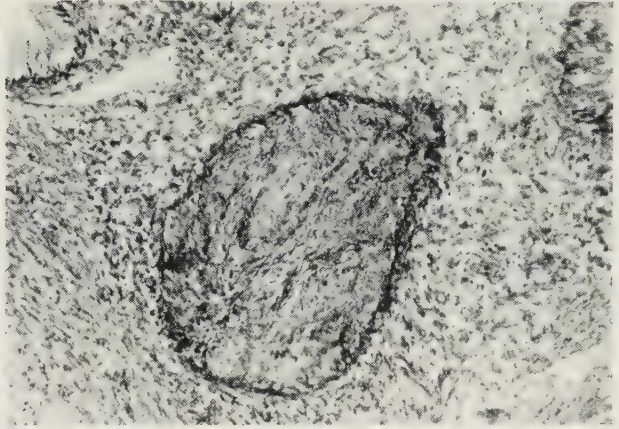


Abb. 156.

Abb. 155. Fall 72; der invasive Komplex links ist heller als der Ausgangsbezirk (rechts) (Vergrößerung 570)

Abb. 156. Fall 72; Komplex im Bindegewebe mit geflechtartiger Verwerfung der Zellzüge (Vergrößerung 145)

geordnet gelagert sind und deutlich gekörnte Zellkerne besitzen; dies dürfte ein Symptom der Regression sein. Invasion aus einem anderen Bezirk erkennt man auf Abb. 155. Hier sind die „ausbrechenden“ Zellen heller und weniger geordnet als der auf der rechten Bildseite sichtbare und nach links (nicht abgebildet) in gleicher Richtung weiter verlaufende Ausgangsbezirk. Im Bindegewebe fand sich ein isolierter Komplex mit geflechtartiger Verwerfung der Zellzüge (Abb. 156).

FALL 73 40 Jahre

Kolp.: Leukoplakie

Zyt.: IV (kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat)

Hist.: an der Oberfläche (Abb. 157) Zweischichtung mit basaler Wucherung. Hier sind die Zellen vertikal gestellt und besitzen dunkle, schmale Kerne, dazwischen erkennt man einen hellen Zapfen mit weniger zahlreichen, größeren und helleren Kernen, welche unregelmäßig gelagert sind. An benachbartem Bezirk wird die periphere, horizontal geschichtete Lage immer schmaler; schließlich finden sich peripher nur noch Keratinschicht und Stratum granulosum, während die basalen Wucherungen zunehmen und in Drüsen und Bindegewebe eindringen (Abb. 158). Bei stärkerer Vergrößerung des linken Teiles dieser Abb. stellen wir auf Abb. 159 zelluläre Invasion fest; der größere untere Zellkomplex ist von einer verwaschenen Bindegewebszone umgeben. Bei starker Vergrößerung sieht man angedeutet Verwerfung der Zellzüge (Abb. 160).

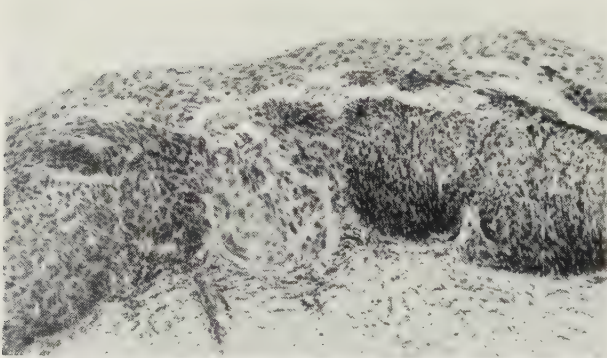


Abb. 157. Fall 73, frühes Karzinom; Zwei-Schichtung; in der Mitte Zapfen mit großen Zellen und hellem Protoplasma (Vergrößerung 145)



Abb. 158. Fall 73; an benachbartem Bezirk (vgl. Abb. 157) nur noch basale Wucherung in Drüsen und Bindegewebe; an der Peripherie Keratinisierung (Vergrößerung 55)

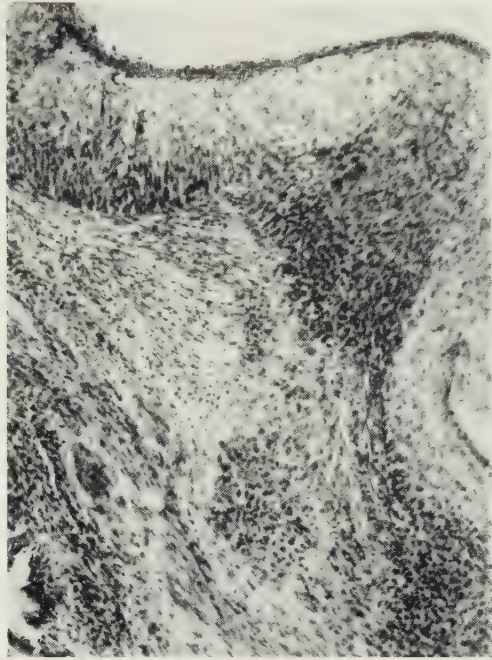


Abb. 159. Fall 73; vergrößerter Ausschnitt der Abb. 158 links (Vergrößerung 145)

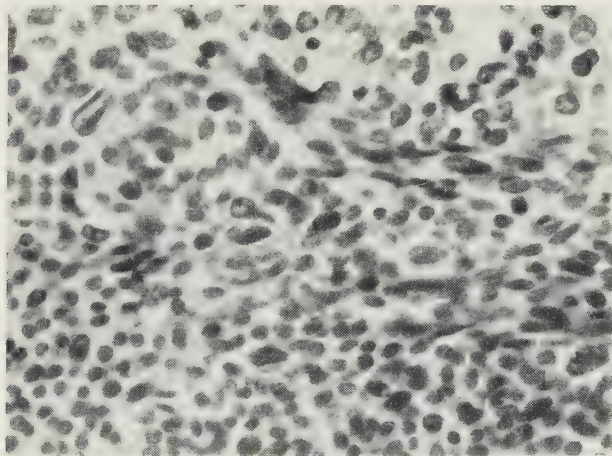


Abb. 160. Fall 73; Verwerfung der Zellzüge ist angedeutet (Vergrößerung 570)

3. Kolp.: atypisch, Zyt.: III, Hist.: Karzinom

FALL 74 52 Jahre, Blutung nach 7 Jahren Menopause

Spek.: zirkuläre Erosion, bei Berührung blutend, Fluor, Trichomonaden ϕ

Kolp.: atrophisches Epithel, entzündlich verändert, schwer zu beurteilen, wohl nicht suspekt (!), Exzision jedoch erforderlich

Zyt.: III V 2

Hist.: an der Oberfläche horizontal und wellenförmig verlaufende Zellzüge, daneben bereits ziemlich tiefe karzinomatöse Invasion. Es ist zu bemerken, daß weder kolposkopisch noch zytologisch ein entsprechend starker Verdacht geäußert wurde. Ein Gynäkologe hatte bei der Spekulumuntersuchung eine „nicht suspekte Erosion“ diagnostiziert.

Dieses Karzinom wäre evtl. auch bei der indizierten Abrasio erkannt worden.

FALL 75 82 Jahre

Gynäkologische Untersuchung bei Kontrolle eines bestrahlten, rezidivfreien Hautkarzinoms im Gesicht.

Spek.: im linken Mm-Winkel linsengroße Vorwölbung

Kolp.: der Bezirk sieht glasig livide aus und blutet bei Berührung, hochgradig suspekt

Zyt.: III, Trichomonaden ϕ

Hist.: von der Oberfläche dringen plumpe Zapfen z. T. schräg in die Tiefe. Man sieht hier deutliche geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (Abb. 161). In einem Zapfen findet man ovale Bezirke mit hellen Zellen (Abb. 162), daneben deutliche bogenförmige Verwerfung der Zellzüge (Abb. 163).

Vor der Radiumbehandlung wurde eine nochmalige Exzision vorgenommen, welche im Bereiche der Zervix ausgedehnte karzinomatöse Invasion ergab.

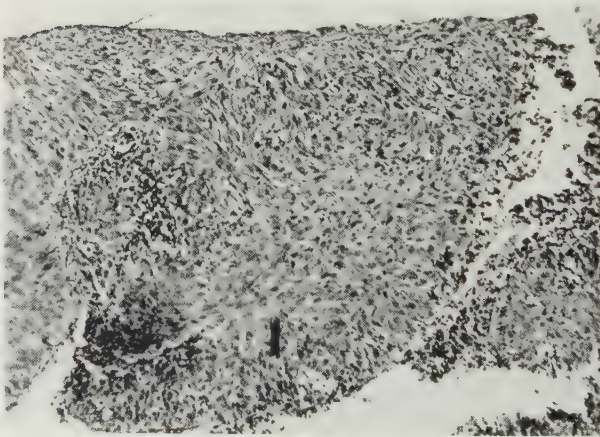


Abb. 161. Fall 75, Karzinom; geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (Vergrößerung 145)

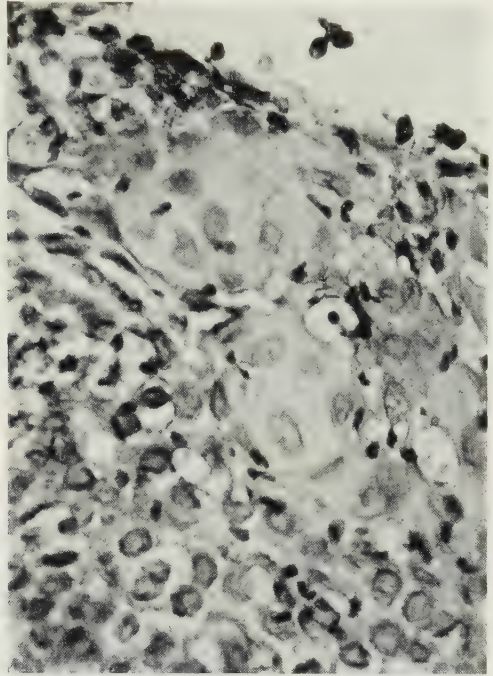


Abb. 162. Fall 75; Komplexe heller Zellen innerhalb des Karzinoms (Vergrößerung 570)

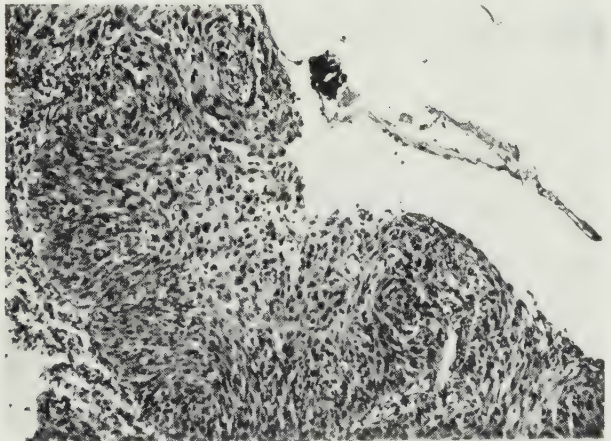


Abb. 163. Fall 75; bogenförmige Verwerfung der Zellzüge an mehreren Bezirken eines Karzinomzapfens (Vergrößerung 145)

4. Kolp.: atypisch, Zyt.: IV, Hist.: starker Karzinomverdacht

FALL 76 39 Jahre

Spek.: Fluor, Portio gerötet, Trichomonaden +

Kolp.: Leukoplakie vordere Mm-Lippe

Zyt.: IV T b

Hist.: das Epithel ist verdickt (Abb. 164), die einzelnen Zapfen sind vergrößert und verbreitern sich an ihren Enden, so daß hier häufig Zapfen ineinander übergehen. Keine Schichtung; Änderung der Polarität. Atypien und Mitosen sind anzutreffen, keine Verwerfung der Zellzüge; an kleinem Bezirk IV K Epith. Zum Zervikalkanal hin deutliche Zunahme der Wucherungstendenz; an umschriebener Stelle verdicktes III K Epith mit Einwachsen in eine Drüse (Abb. 165), wobei ein Bindegewebsbezirk eingeengt wird. Man sieht hier (Abb. 166) mäßig atypische Zellen, welche an der Basis vertikal gelagert sind. Stellenweise ist die Grenze zum Bindegewebe un-deutlich erkennbar.

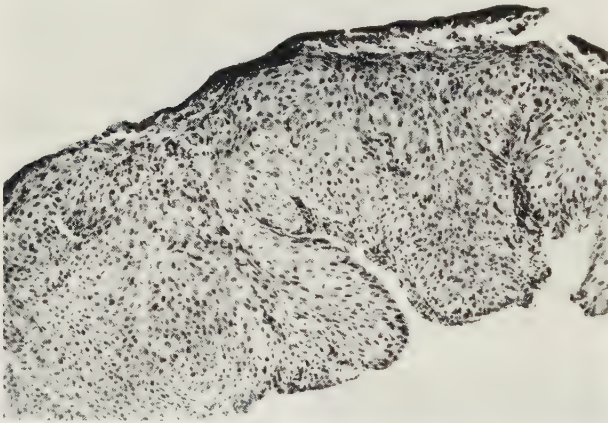


Abb. 164. Fall 76, starker Karzinomverdacht, Trichomonaden +; verdicktes Epithel ohne Schichtung, plumpe Zapfen (Vergrößerung 145)

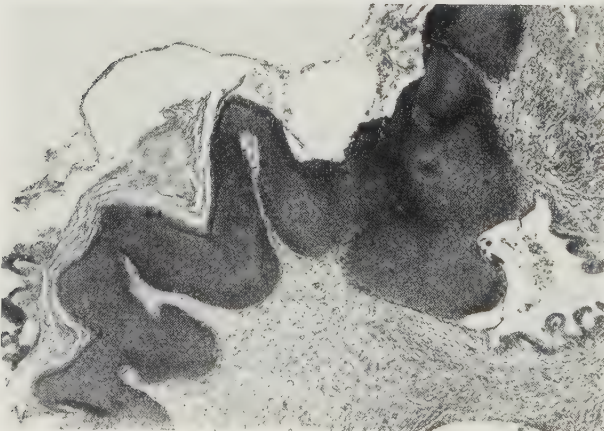


Abb. 165. Fall 76; keratinisiertes Epithel mit mäßig starken Atypien (III K Epith), Einwachsen in Drüsen (Vergrößerung 55)

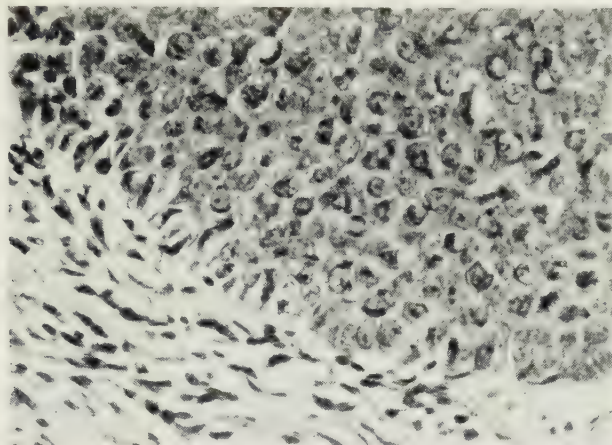


Abb. 166. Fall 76; vergrößerter Ausschnitt der Abb. 165 (Vergrößerung 570)

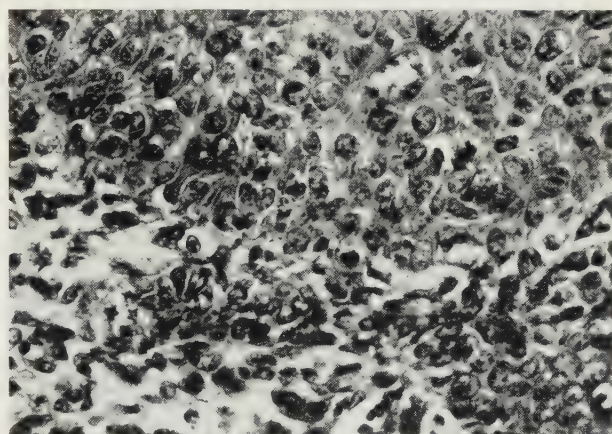


Abb. 167. Fall 76; höchstgradige Atypien, Einwuchs ins Bindegewebe (Vergrößerung 570)

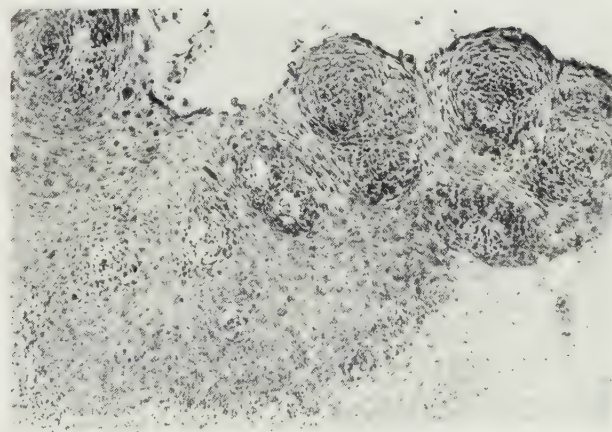


Abb. 168. Fall 76; Übergang zum normalen Epithel; peripher wohl epidermisierte Faltenvorsprünge der Zervix (Vergrößerung 145)

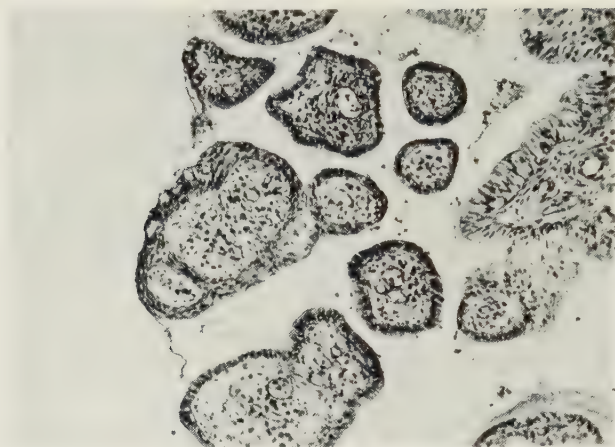


Abb. 169. Fall 76; höher in der Zervix drei durch metaplastisches Epithel verlötete Komplexe (Vergrößerung 145)

Die höchstgradigen Zell- und Kernatypien befinden sich in einem nicht keratinisierten Epithel am Übergang zum Zylinderepithel der Zervix; auf Abb. 167 sind Ausschnitte der basalen Schichten bei starker Vergrößerung dargestellt, ein undeutlich begrenzter Einwuchs ins Bindegewebe ist zu sehen; auch an der Oberfläche sind hier starke Kernatypien vorhanden (Abb. 168 links oben). Der Übergang dieses atypischen Bezirks zum normalen Plattenepithel erfolgt an scharfer Grenze (Abb. 168 rechts unten). Man kann vermuten, daß dieses stark atypische Epithel auf dem Boden des Zylinderepithels der Zervix evtl. durch indirekte Metaplasie entstanden ist; die auf Abb. 168 an der Oberfläche sichtbaren, konzentrisch geschichteten, z. T. isolierten (nicht abgebildet) Komplexe könnten als epidermisierte Faltenvorsprünge der Zervix angesehen werden. Höher in der Zervix finden sich drei durch metaplastisches Epithel verbundene Komplexe (Abb. 169).

Es handelt sich um hochgradige Epithelatypien bei bereits subakuter bzw. chronischer Trichomonaden- Kolpitis; entscheidend ist die Frage, ob gleichzeitig ein Übergang zu karzinomatösem Wachstum vorliegt.

FALL 77 34 Jahre

1939 eitriger Ausfluß, Trichomonaden ϕ , Fluorbehandlung

1940 Gonorrhoe

Nov. 1953 Portio gerötet, Fluor, Trichomonaden ϕ

Kolp.: Leukoplakie

Zyt.: III V

Hist.: III K Epith mit Zapfen

Okt. 1954 *Kolp.*: Leukoplakie

Zyt.: IV V

Hist.: III Epith mit vakuolisierten Zellen, runde Kerne (Abb. 170)

März 1955 *Kolp.*: jodnegativer Bezirk, wird in toto exzidiert

Zyt.: III v

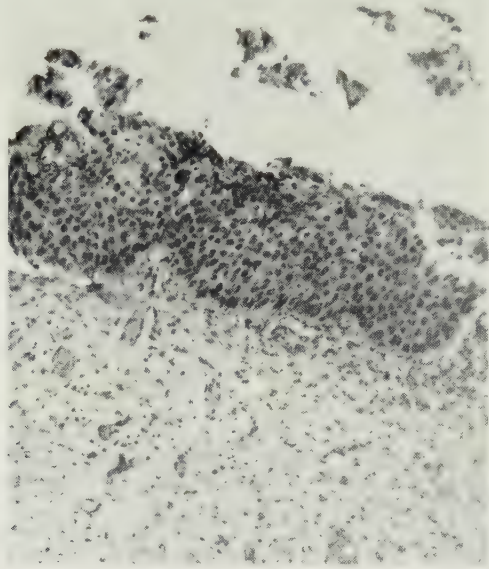


Abb. 170. Fall 77, starker Karzinomverdacht; mäßige Atypien (III Epith), runde Kerne (Vergrößerung 145)

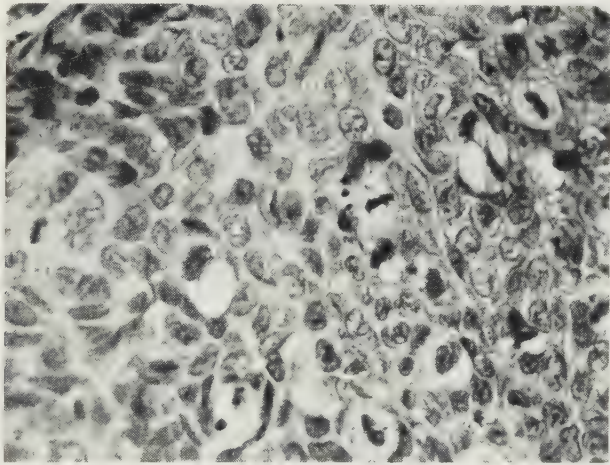


Abb. 171. Fall 77; starke Atypien (IV Epith), z. T. vakuolisierte Zellen (Vergrößerung 570)

Hist.: an der Oberfläche III Epith mit Einwachsen in Drüsen, stellenweise IV Epith (Abb. 171). Neben einer Drüse finden wir einen epithelialen Komplex im Bindegewebe (Abb. 172), welcher in seinem Zellcharakter etwa dem Oberflächenepithel der Abb. 170 entspricht. Das umgebende Bindegewebe ist hier deutlich verwaschen und eosinophil. Ein anderer Bezirk könnte evtl. zelluläre Invasion in das Bindegewebe zeigen (Abb. 173). Ich habe jedoch beobachtet, daß auch bei Schrägschnitten von Zapfen derartige Bilder zustande kommen können, ohne daß ein Karzinom vorliegt (s. Abb. 239, vgl. Abb. 45). Erneut ist feststellbar, daß an jodnegativem Bezirk hochgradige Epithelatyphen vorhanden sind.

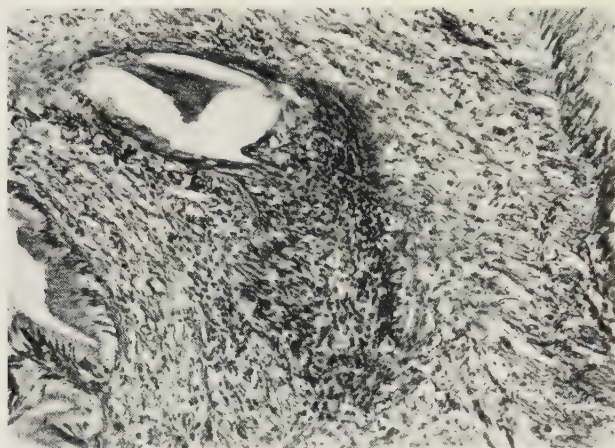


Abb. 172. Fall 77; Komplex im Bindegewebe mit verwaschenem und eosinophilem Bindegewebssaum (Vergrößerung 145)

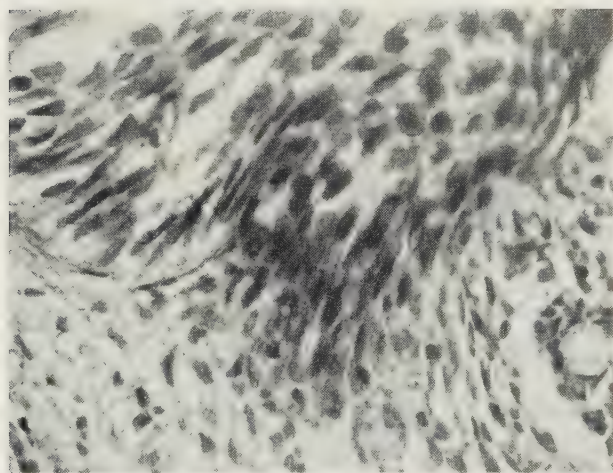


Abb. 173. Fall 77; Einwachsen ins Bindegewebe; Invasion kann nicht diagnostiziert werden (Vergrößerung 570)

Aug. 1955 *Kolp.*: Umwandlungszone, jodpositiv, keine Exzision

Zyt.: I A

Es ist anzunehmen, daß der gesamte atypische Bezirk bei der letzten Exzision entfernt worden ist.

FALL 78 39 Jahre

1943 starker Ausfluß

1951 Fluorbehandlung

Aug. 1954 *Spek.*: o. B., Trichomonaden ϕ

Kolp.: Leukoplakie bei 11^h, Grund bei 10^h

Zyt.: IV b

Hist.: an der Oberfläche Übergang von III K Epith mit Parakeratose (Abb. 174 links, nur z. T. dargestellt) in IV Sp Epith mit plumpen, unregelmäßig

Abb. 174. Fall 78, starker Karzinomverdacht; Übergang keratinisierten Epithels mit mäßigen Atypien (links) in nicht keratinisiertes, stark atypisches Epithel (rechts) (Vergrößerung 145)

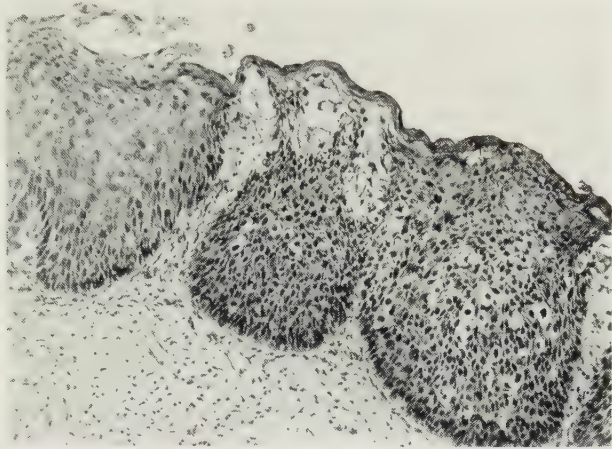
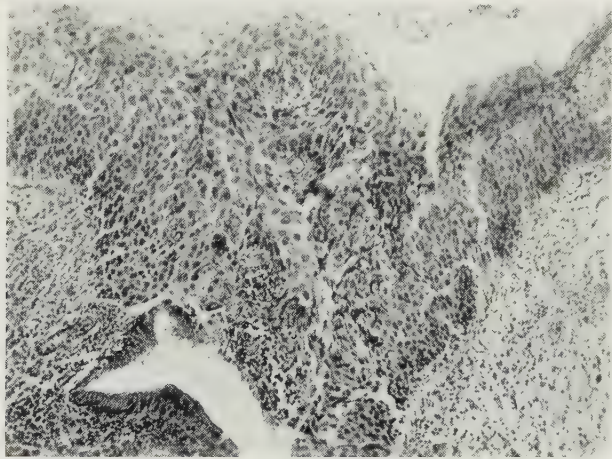


Abb. 175. Fall 78; Einwachsen atypischen Epithels in Drüsen (Vergrößerung 145)



geformten Zapfen (Abb. 174 rechts). An der Form der schwarzen Kerne kann man erkennen, daß es sich vorwiegend um Stachelzellen handelt, deren Polarität deutlich gestört ist. Die Gestalt der Zapfen erinnert an Abb. 122 (Fall 68, frühes Karzinom), jedoch bestand dort Bogenverwerfung, welche hier nicht vorhanden ist. An anderen Stellen ist verdicktes III Epith in Drüsen eingewachsen (Abb. 175) und hat morphologische Ähnlichkeit mit Abb. 170 u. 172 (Fall 77).

März 1955 Kolp.: Felderung bei 12^h, jodnegativ

Zyt.: IV A

Hist.: IV Sp Epith mit Zapfen. An umschriebener Stelle ist das Epithel spindelig verdickt; hier ist geflechtartige Verwerfung der Zellzüge angedeutet (Abb. 176). Bei starker Vergrößerung ist Änderung der Polarität der Zellen feststellbar; diese besitzen jedoch nicht schwanzartige Protoplasmaausläufer wie bei Fall 65, 67 u. 72. An anderem Bezirk sind bogenförmige Zellzüge an der Epithelbasis angedeutet (Abb. 177); kein Einwuchs ins Bindegewebe.

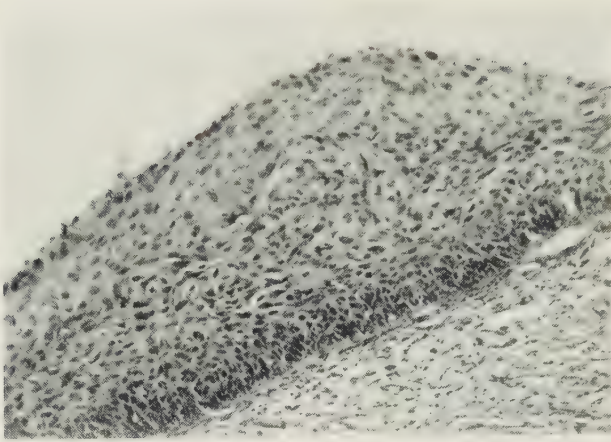


Abb. 176. Fall 78; spindelig verdicktes Epithel mit angedeutet geflechtartiger Verwerfung der Zellzüge (Vergrößerung 145)



Abb. 177. Fall 78; bogenförmige Zellzüge an der Epithelbasis, kein Einwachsen ins Bindegewebe (Vergrößerung 145)

Aug. 1955 *Kolp.*: Umwandlungszone, jodpositiv

Zyt.: I v

Hist.: normales Epithel

Nach zweimaligen Exzisionen sind keine Atypien mehr nachweisbar. Es ist anzunehmen, daß der gesamte atypische Bezirk bei der zweiten Exzision entfernt worden ist. Es ist wiederum erkennbar, daß das keratinisierte Epithel geringere Atypien aufweist als das nicht keratinisierte (Abb. 174).

5. Kolp.: atypisch, Zyt.: III, Hist.: starker Karzinomverdacht

FALL 79 33 Jahre

Aug. 1955 *Spek.*: Fluor, Trichomonaden +, Portio o. B.

Kolp.: kleiner Bezirk mit vermehrter Verhornung bei 12^h, welcher wohl bereits als Leukoplakie zu bezeichnen ist, jodhell

Zyt.: III Tv

Hist.: an der Oberfläche hochgradige Zell- und Kernatypien, vor allem Riesenkerne (Abb. 178). Diese Kerne sind von ungewöhnlicher Größe und Form und befinden sich in allen Schichten des Epithels. Ausgedehnte Wucherungen in das entzündlich durchsetzte Bindegewebe sind vorhanden, wodurch ziemlich große Bindegewebsbezirke umwachsen werden (Abb. 179); dies wurde bereits bei Fall 51

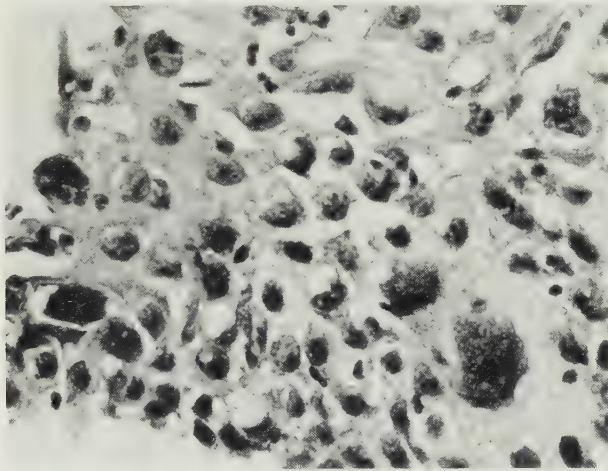


Abb. 178. Fall 79, starker Karzinomverdacht, Trichomonaden +; Riesenkerne im Oberflächenbelag. (Vergrößerung 570)

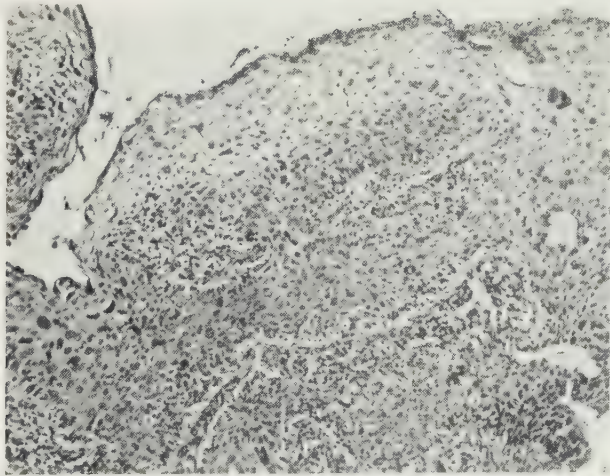


Abb. 179. Fall 79; Umwachsen ziemlich großer Bindegewebsbezirke (Vergrößerung 145)

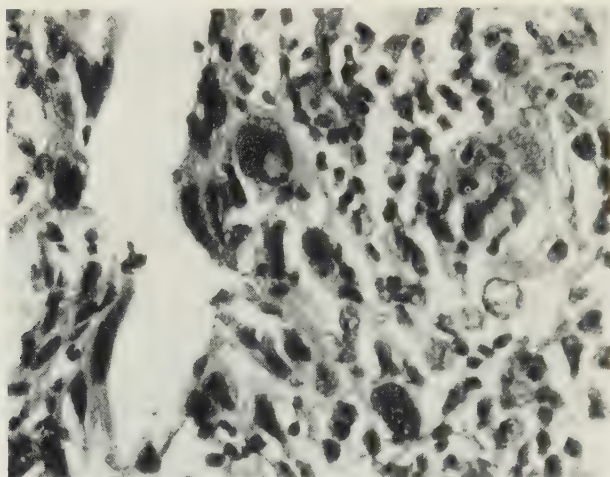


Abb. 180. Fall 79; Riesenkern in tiefen Drüsen (Vergrößerung 570)

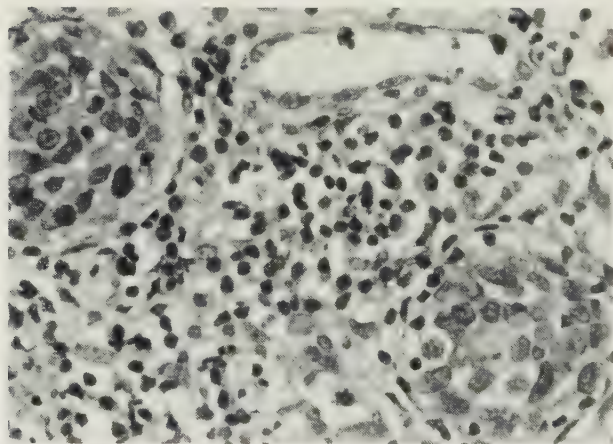


Abb. 181. Fall 79; epitheliale Komplexe in Lymphgefäßen (Vergrößerung 570)

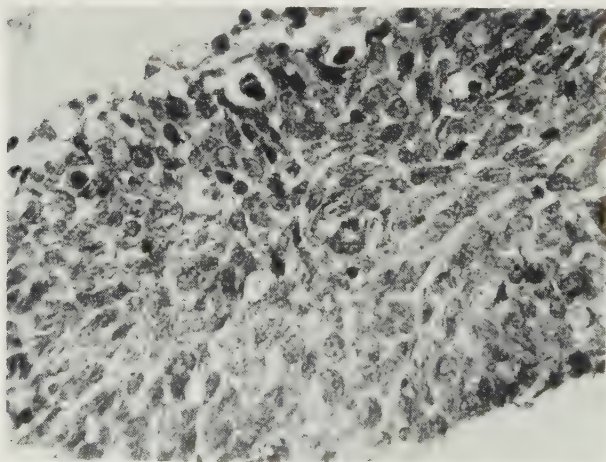


Abb. 182. Fall 79; geflechtartige Verwerfung der Zellzüge ist angedeutet (Vergrößerung 570)

(Abb. 71), bei frühen Karzinomen bisher jedoch nicht beobachtet. Tiefe Drüsen sind befallen; man sieht in ihnen unregelmäßig geformte, schwarze Riesenkerne (Abb. 180), ein Kern liegt isoliert im Bindegewebe. An mehreren Stellen findet man epitheliale Komplexe in Lymphgefäßen (Abb. 181). Tiefe Zapfen dringen schräg in das Bindegewebe ein. Bei starker Vergrößerung (Abb. 182) ist an der Spitze eines derartigen Zapfens angedeutet geflechtartige Verwerfung der Zellzüge wahrnehmbar. Daneben befinden sich unregelmäßige epitheliale Komplexe tief im Bindegewebe (Abb. 183), so daß man vermuten könnte, daß bereits tiefe karzinomatöse Invasion vorliegt.

Jan. 1956 *Spek.*: o. B., Trichomonaden ϕ

Kolp.: bei 12^h rote Fläche, jodhell, bei 6^h jodheller Bezirk

Zyt.: I v (vermehrt Keratinschollen)

Hist.: normales Epithel mit schmaler peripherer Verdichtungszone, in welcher sich vereinzelt große Granula befinden.

Dieser Fall ist von besonderer Bedeutung. Es handelt sich um höchstgradige Epithelotypien und Proliferationen in das Bindegewebe bei Trichomonaden-Kolpitis. Anfangs war ich nicht sicher, ob bereits karzinomatöse Invasion anzunehmen ist. Allerdings wurden bei frühen Karzinomen keine derartig hochgradigen Atypien gesehen, bei Trichomonaden-Kolpitis jedoch häufig beobachtet. Es wurde auch erwogen, ob entzündungsbedingte Veränderungen eines frühen Karzinoms vorliegen. Man sieht erneut das Ausmaß epithelialer Atypien, welche bei kolposkopisch geringfügigen Veränderungen angetroffen werden können.

Obwohl die histologischen Schnitte zeigten, daß der atypische Bezirk nicht in toto entfernt worden ist, wird nach 6 Monaten lediglich normales Epithel gefunden.

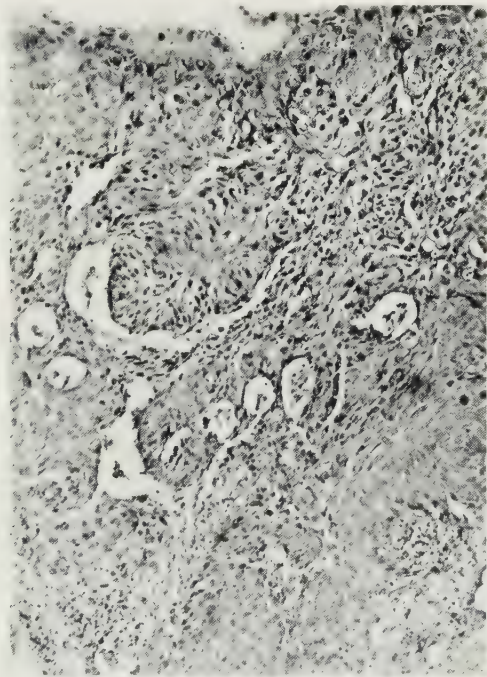


Abb. 183. Fall 79; unregelmäßige epitheliale Komplexe tief im Bindegewebe. Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten: normales Epithel (Vergrößerung 145)

FALL 80 44 Jahre

Spek.: Fluor, Trichomonaden +, Portio gerötet

Kolp.: angedeutet papillärer Grund bei 7^h, Felderung bei 5^h

Zyt.: III Tb

Hist.: an der Oberfläche starke Zell- und Kernatypien (Abb. 184). Im diffus entzündlich durchsetzten Bindegewebe befinden sich ausgedehnte Epithelkomplexe

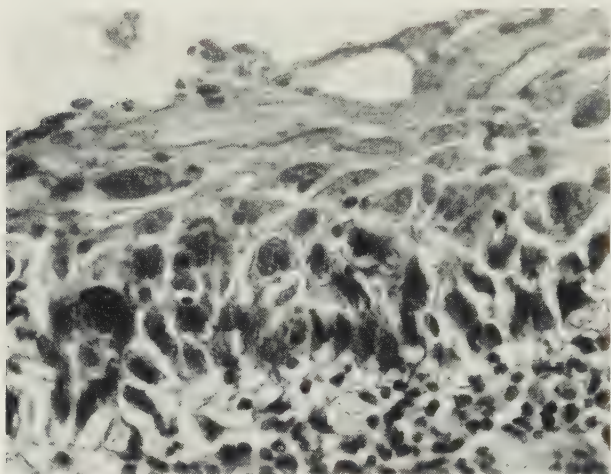


Abb. 184. Fall 80, starker Karzinomverdacht, Trichomonaden +; starke Atypien an der Oberfläche (Vergrößerung 570)

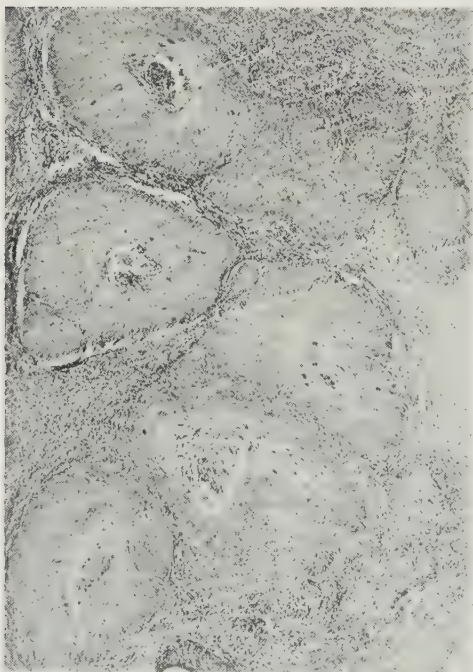


Abb. 185. Fall 80; entzündungsbedingte Proliferationen und Atypien bei Trichomonaden-Kolpitis (Vergrößerung 55)

(Abb. 185 u. 186). Das Epithel ist in Drüsen eingewachsen; aus der unregelmäßigen Form der Epithelkomplexe ist zu erkennen, daß darüber hinaus Proliferation in das Bindegewebe erfolgt ist; auch in der Tiefe hochgradige Zell- und Kernatypien, auf Abb. 187 Riesenkern direkt an der Grenze zum Bindegewebe (vergrößerter Ausschnitt der Abb. 185 Mitte rechts); vgl. Fall 79 (Abb. 180). Eine Verwerfung der Zellzüge ist an diesen Bezirken nicht vorhanden.

Es handelt sich um hochgradige Epithelatypien und Proliferationen bei Trichomonaden-Kolpitis. Die Differentialdiagnose gegenüber Karzinom kann große Schwierigkeiten bereiten, wenn auch im allgemeinen bei frühen Karzinomen derartige Atypien fehlen.

In der unmittelbaren Nachbarschaft dieser Bezirke sieht man mit Plattenepithel gefüllte Drüsen, deren Umgebung kaum entzündlich verändert ist (Abb. 188). Diese epithelialen Komplexe zeigen weniger hochgradige Zell- und Kernatypien, sie sind im Zentrum netzförmig aufgelockert, die Zellen z. T. vakuolisiert (Abb. 188 rechts oben). In der Peripherie einige radiäre bzw. schräg verlaufende Zellzüge (Abb. 188 links). Es ist zu bemerken, daß auch an einigen Komplexen der Abb. 185 zentrale Auflockerung bzw. Vakuolosierung erkennbar ist. Ich bin der Ansicht, daß es sich hier um eine Phase der Regeneration nach entzündungsbedingten Atypien und Epithelproliferationen handelt (vgl. Fall 87).

An einem anderen Bezirk der nächsten Umgebung bemerkt man an der Oberfläche bogenförmige Zellzüge (Abb. 189), ohne daß darunter ein Einwuchs ins Bindegewebe sichtbar ist; Änderung der Polarität der Zellen, das Epithel ist zellreich, starke Atypien fehlen. Etwas tiefer im Bindegewebe erkennt man in einem mehrere Drüsen verbindenden Epithelkomplex angedeutet geflechtartige Verwerfung der Zellzüge, gleichfalls ohne besondere Zellatypien (Abb. 190). Diese Bezirke sind verdächtiger als die zuerst beschriebenen hochgradig atypischen Veränderungen.

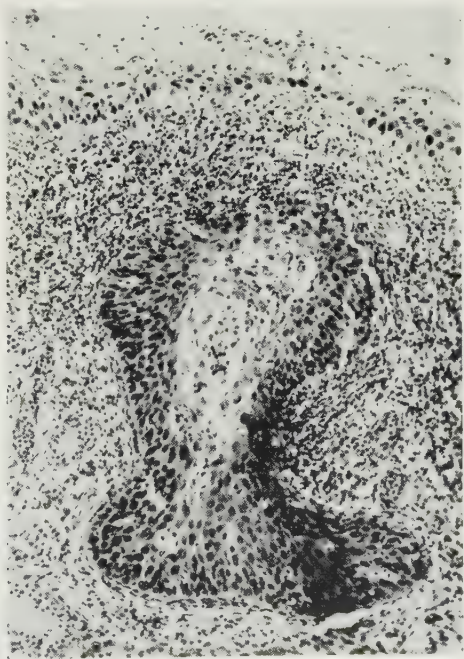


Abb. 186. Fall 80; wie Abb. 185 (Vergrößerung 145)

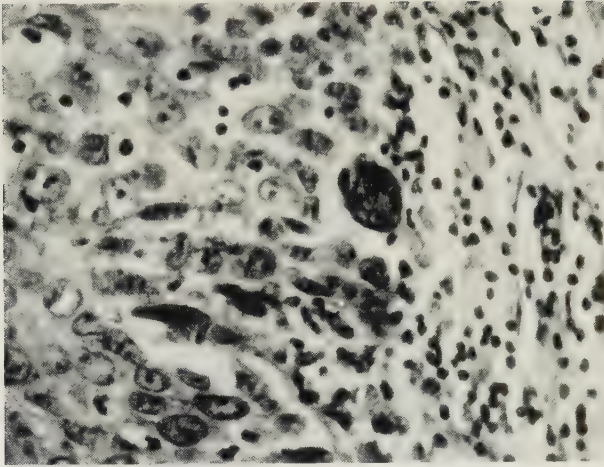


Abb. 187. Fall 80; vergrößerter Ausschnitt der Abb. 185; Riesenkern an der Grenze zum Bindegewebe (Vergrößerung 570)

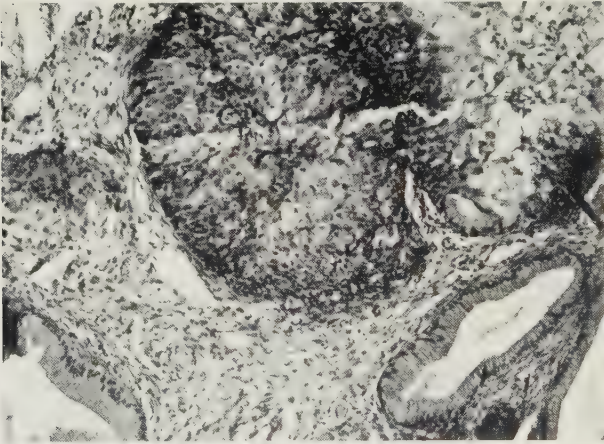


Abb. 188. Fall 80; Komplex mit netzförmiger Auflockerung und z. T. vakuolisierten Zellen. Phase der Regeneration nach entzündungsbedingten Epithelatypien und Proliferationen (Vergrößerung 145)

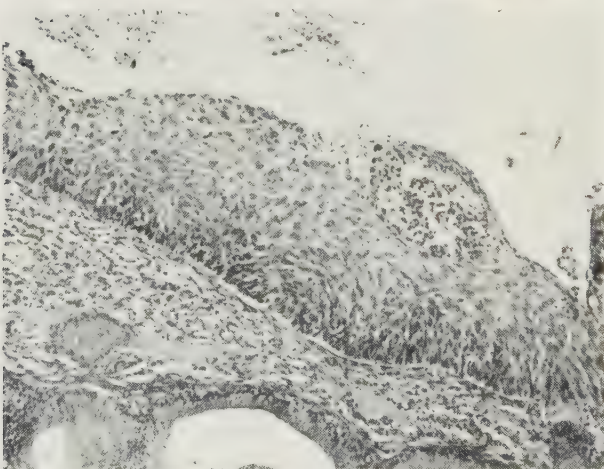


Abb. 189. Fall 80; bogenförmige Zellzüge, kein Einwachsen in das Bindegewebe (Vergrößerung 145)

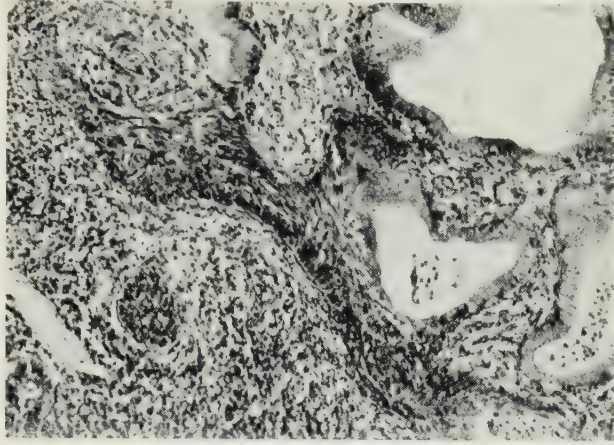


Abb. 190. Fall 80; Epithelkomplex mit angedeutet geflechtartiger Verwerfung der Zellzüge (Vergrößerung 145)

FALL 81 31 Jahre

1948 seit 3 Jahren eitriger Ausfluß, Portioerosion; stationäre konservative Behandlung (Lazerationsektropium und zervikaler Fluor)

1950 Fluor, Trichomonaden +

1953 *Spek.*: Erosion bei Berührung blutend, Trichomonaden +

Kolp.: Umwandlungszone, entzündlich verändert, kleine echte Erosion

Zyt.: II TV

1954 *Kolp.*: Leukoplakie bei 12^h, Trichomonaden +

Zyt.: III TV

Hist.: an der Oberfläche hochgradige Kernatypien bei gestörter Polarität der Zellen (Abb. 191), peripher Keratinschicht z. T. mit Parakeratose. An der Basis befinden sich an vielen Stellen Bezirke, an denen zweifellos Eindringen in das Bindegewebe stattgefunden hat; die Grenze zum Bindegewebe ist undeutlich erkennbar (Abb. 192); hier sieht man, daß sich die basale Begrenzung des Epithels ursprünglich oberhalb von 3 umwachsenen Bindegewebsbezirken befunden hat. An der Grenze zum Bindegewebe erkennt man kleine, vertikal gestellte Zellen mit spitzen Kernen (Ähnlichkeit mit Abb. 95, Fall 63). Auf Abb. 193 könnte bereits beginnende Invasion in das Bindegewebe dargestellt sein; dieses zeigt keine Reaktion. An der Oberfläche finden wir hier vermehrt Mitosen, sonst aber keine besonderen Atypien und keine Verwerfung der Zellzüge. Die Zellen sind klein und ziemlich uniform, wie häufig bei frühen Karzinomen beobachtet. Ähnlichkeit mit Abb. 166 (Fall 76) und Abb. 205 (Fall 85) ist vorhanden. Auch bei diesen beiden Fällen sind Trichomonaden nachgewiesen worden. An anderem Bezirk findet man eine periphere Verdichtungszone mit Horizontalschichtung (Abb. 194), welche mehr als die Hälfte des Epithels einnimmt.

Eine Kontrolluntersuchung konnte bisher nicht durchgeführt werden, da die Patientin trotz wiederholter Bestellung nicht erschienen ist.

6. Kolp.: atypisch, Zyt.: IV, Hist.: IV Epith

FALL 82 39 Jahre

1950, 1951 Trichomonaden +

1952 *Spek.*: Leukoplakie, Trichomonaden +

Hist.: II K Epith

Febr. 1953 *Kolp.*: Leukoplakie (wurde bei mehrmaligen Kontrolluntersuchungen festgestellt), Trichomonaden +

Zyt.: IV TV

Nov. 1953 *Kolp.*: Umwandlungszone, Trichomonaden ϕ , keine Leukoplakie

Zyt.: III A

Hist.: (Zervixabrasio) IV Epith mit basalen Säulenzellen (Abb. 195).
Die in einem anderen Komplex erkennbare Änderung der Zellpolarität (Abb. 196)

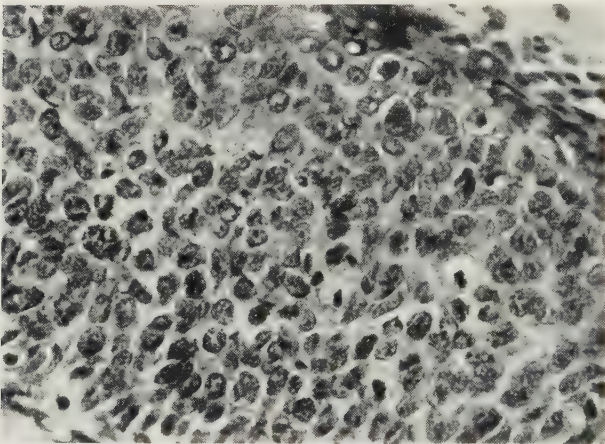


Abb. 191. Fall 81, starker Karzinomverdacht, Trichomonaden +; hochgradige Atypien, peripher Keratinisierung (Vergrößerung 570)

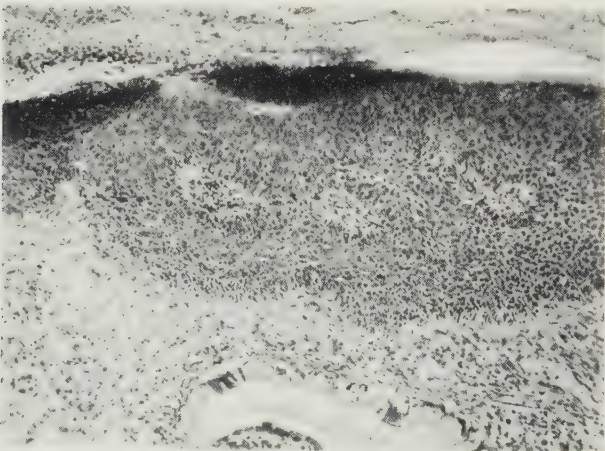


Abb. 192. Fall 81; umwachsene Bindegewebsbezirke, kleine uniforme Zellen (Vergrößerung 145)

Abb. 193. Fall 81; Verdacht auf Invasion (Vergrößerung 570)

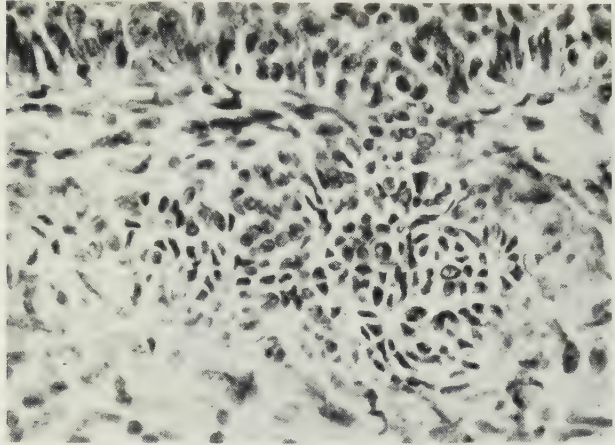


Abb. 194. Fall 81; breite periphere Verdichtungszone mit Horizontalschichtung (Vergrößerung 145)

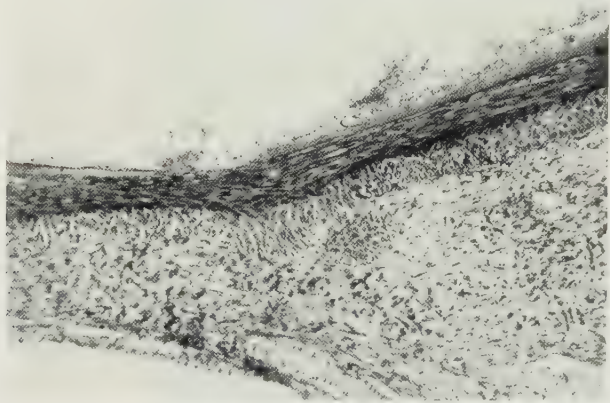
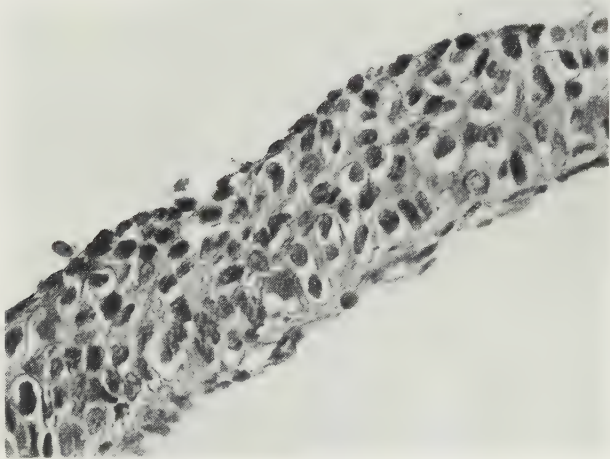


Abb. 195. Fall 82, IV Epith, Trichomonaden +; hochgradige Atypien, wohl metaplastisches Epithel (Vergrößerung 570)



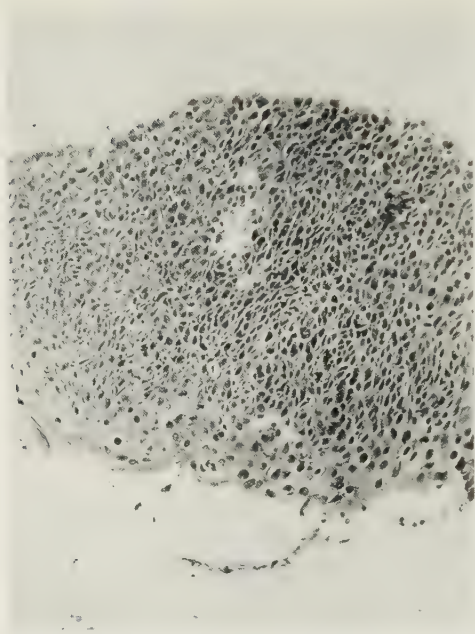


Abb. 196. Fall 82; wohl Flachschnitt durch Stratum spinosum (Vergrößerung 145)

ist wohl dadurch bedingt, daß es sich um einen Flachschnitt durch das Stratum spinosum handelt.

Weitere Untersuchungen bis Aug. 1955: *Kolp.*, *Zyt.* und *Hist.* (zweimalige Zervixkürettagen): normale Befunde.

Es bestand also bei Vorhandensein von Trichomonaden eine bereits bei Spekulumuntersuchung sichtbare Leukoplakie (*Hist.* II K Epith). Die Leukoplakie wurde auch nach Exzision noch mehrmals festgestellt, bildete sich dann spontan völlig zurück. Die wiederholt verdächtigen Zellabstriche sind wohl durch ein entzündungsbedingt atypisches, metaplastisches Zervixepithel verursacht worden.

Nach einer ambulant durchgeführten Zervixabrasio, bei welcher nur ein Teil des atypischen Epithels entfernt worden sein dürfte, waren weder zytologisch noch histologisch Atypien feststellbar, so daß die Möglichkeit einer spontanen Rückbildung besteht.

7. *Kolp.*: atypisch, *Zyt.*: III, *Hist.*: IV Epith

FALL 83 43 Jahre

1940 u. 1951 Fluor

Febr. 1953 *Kolp.*: Umwandlungszone, Trichomonaden +

Zyt.: III TV

Okt. 1954 *Kolp.*: kleine echte Erosion hintere Mm-Lippe, Trichomonaden +

Zyt.: II TV

Hist.: IV Epith mit Riesenkernen an der Oberfläche (Abb. 197); von der Basis geht an vielen Stellen deutliche Proliferation in das stark entzündlich durchsetzte Bindegewebe aus; ziemlich große Bindegewebsbezirke werden umwachsen

(vgl. Fall 79: Abb. 179). Man sieht auch im Bereich dieser Proliferationen starke Zell- und Kernatypien, z. B. auf Abb. 198 einen vesikulären Riesenkern direkt an der Grenze zum Bindegewebe, daneben Eindringen von dünnen Zellsträngen ins Bindegewebe (Abb. 199).

Aug. 1955 *Kolp.*: Umwandlungszone, kleine jodhelle Bezirke

Zyt.: II TV

Hist.: II Sp Epith mit

Zapfen, peripher etwas verdichtet. Es handelt sich um Atypien und Epithelproliferationen bei Trichomonaden-Kolpitis.

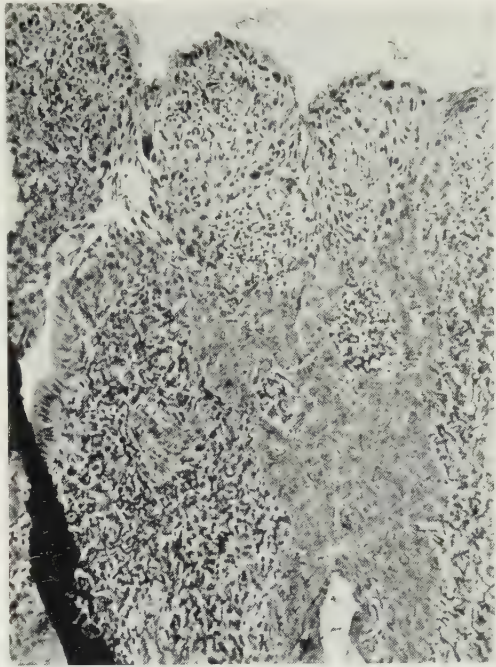


Abb. 197. Fall 83, IV Epith, Trichomonaden +; entzündungsbedingte Epithelatypien und Proliferationen (Vergrößerung 145)

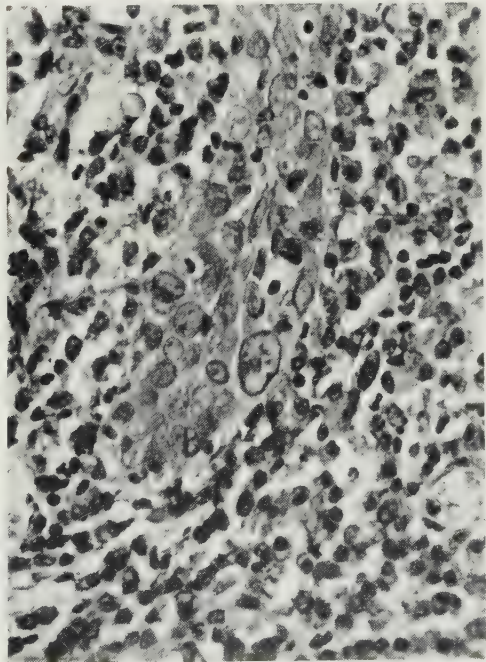


Abb. 198. Fall 83; wie Abb. 197 (Vergrößerung 570)

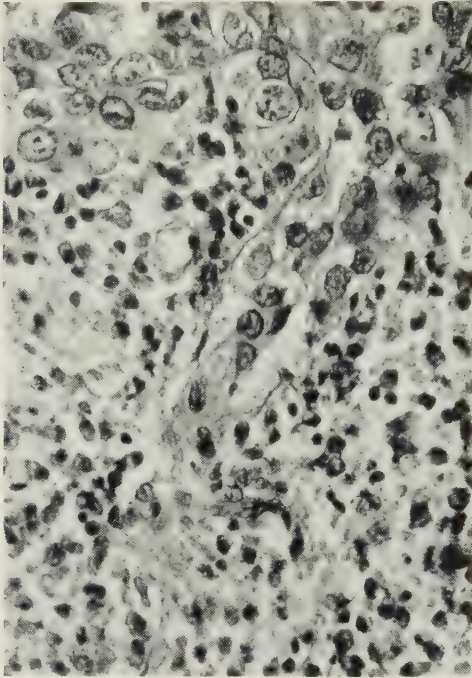


Abb. 199. Fall 83; wie Abb. 197 (Vergrößerung 570)

FALL 84 28 Jahre

Spek.: o. B., Trichomonaden +

Kolp.: kleine Leukoplakie bei 6^h, kleine Felderung bei 12^h

Zyt.: III Tb

Hist.: beide Bezirke zeigen gleichartige Veränderungen: an der Oberfläche III K Epith, stellenweise plumpe Zapfen mit starken Kernatypien (Abb. 200). An der

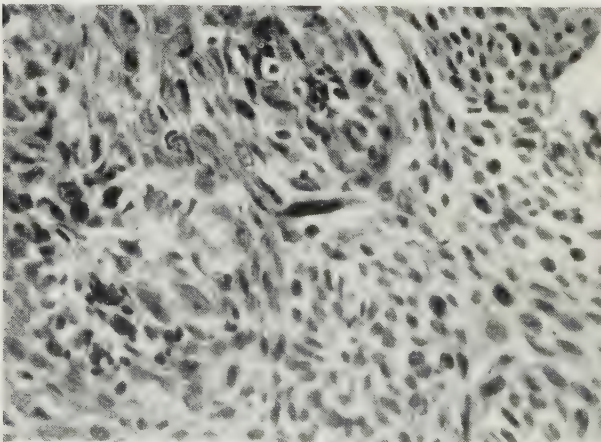


Abb. 200. Fall 84, IV Epith, Trichomonaden +; starke Kernatypien in einem Zapfen (Vergrößerung 570)

Abb. 201. Fall 84; rechts oben hochgradige Atypien, vakuolisierte Zellen (Vergrößerung 145)

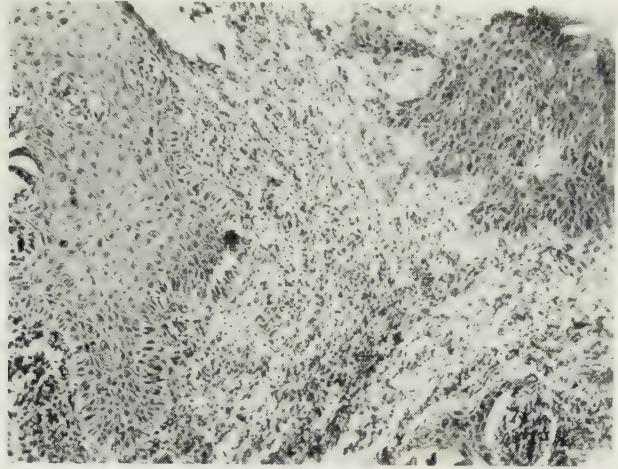
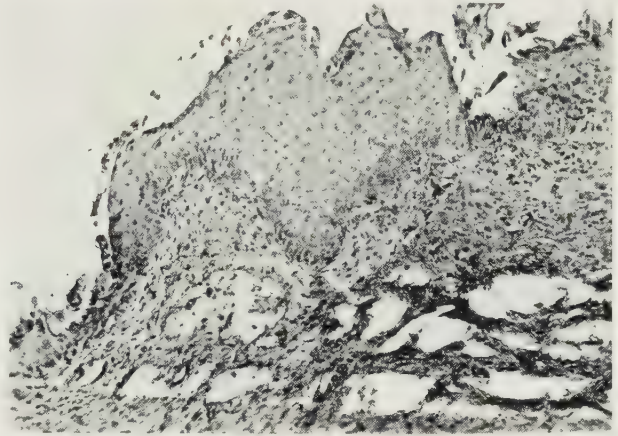


Abb. 202. Fall 84; unverdächtiges, metaplastisches Epithel mit angedeuteter Spiralbildung (konzentrische Schichtung eines Epithelzapfens) (Vergrößerung 145)



Grenze zum Bindegewebe ist dieses Epithel noch unruhiger, auf Abb. 201 rechts ragen seine Ausläufer in dünnen Strängen ins Bindegewebe. Auf der linken Seite der Abb. 201 sieht man Zapfen von II Sp Epith. Ich nehme an, daß es sich um einen Restzustand nach entzündungsbedingter Epithelproliferation bei Trichomonaden-Kolpitis handelt, wobei sich neben II Sp Epith auch atypisches keratinisiertes Epithel (IV K Epith mit Zapfen) ausgebildet hat.

Am Operationspräparat (flache Portioamputation) wurden keine Atypien festgestellt. An der Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze vielschichtiges, metaplastisches Plattenepithel, stellenweise mit peripheren Zylinderzellen; an dessen Basis ist in einem kleinen Zapfen Spiralbildung angedeutet (Abb. 202), welche durch das Anschneiden des schräg zur Epitheloberfläche verlaufenden Zapfens in Erscheinung tritt. Das Symptom der Spiralverwerfung muß also von der konzentrischen Schichtung eines Epithelzapfens abgegrenzt werden.

FALL 85 34 Jahre

Nov. 1954 *Spek.*: kleine Leukoplakie vordere Mm-Lippe, Trichomonaden +

Kolp.: erhabene, schollige Leukoplakie an kleinem Bezirk

Zyt.: III TV. Auf Abb. 203 sind die atypischen Zellen nicht dargestellt.

Wir sehen oberhalb der Mitte drei kleine Zellen mit pyknotischen Kernen, welche eosinophiles bzw. gelb gefärbtes Protoplasma besitzen; ich habe derartige Zellen als „Parakeratosezellen“ bezeichnet; ihre Anwesenheit in Zellabstrichen läßt darauf schließen, daß keratinisiertes Epithel mit Parakeratose vorliegt. Außerdem sind auf der Abb. noch (gelbe) Epithelzellen mit weitgehendem Kernschwund zu erkennen, welche oft bei Leukoplakie gefunden werden.

Hist.: neben niedrigem, verdichtetem und horizontal geschichtetem Epithel (Abb. 204 links) kleiner Bezirk von IV K Epith mit Parakeratose (Abb. 204 rechts). Das atypische Epithel wölbt sich deutlich gegen das Bindegewebe vor; Verwerfung der Zellzüge ist nicht vorhanden. Bei starker Vergrößerung (Abb. 205) sieht

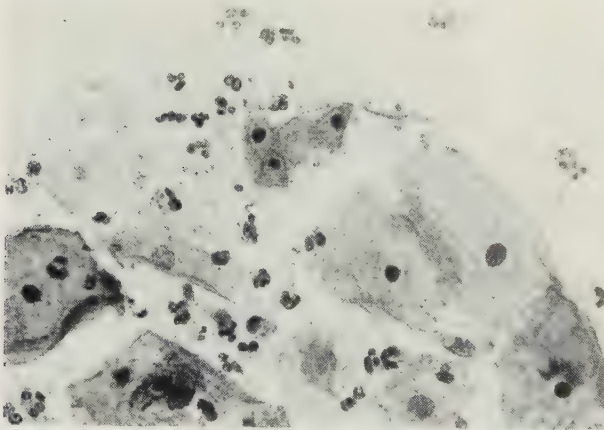


Abb. 203. Fall 85, IV Epith, Trichomonaden +; Zellabstriche mit drei „Parakeratosezellen“ (oberhalb der Mitte) (Vergrößerung 570)

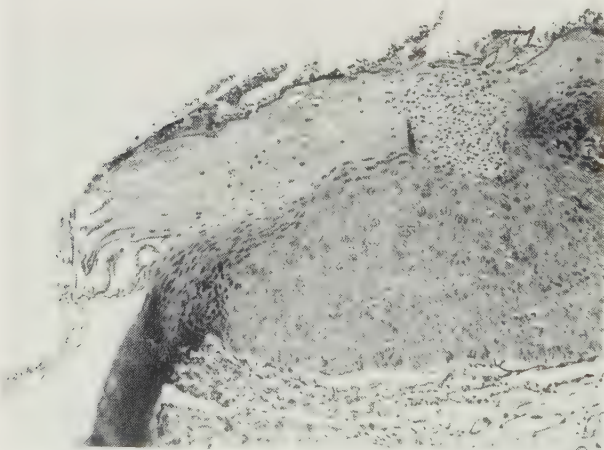


Abb. 204. Fall 85; Übergang eines niedrigen Epithels mit Horizontalschichtung (links) in IV K Epith mit Parakeratose (Vergrößerung 145)

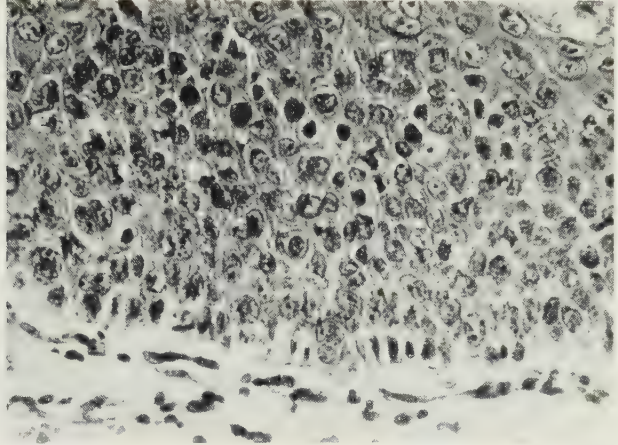


Abb. 205. Fall 85; vergrößerter Ausschnitt der Abb. 204; geringe Prosoplasie (Vergrößerung 570)

man eine scharfe Grenze zum Bindegewebe, an welcher sich spitze Kerne in Vertikalstellung befinden, geringe Prosoplasie ist erkennbar; es besteht Ähnlichkeit mit Abb. 166 des Falls 76 (gleichfalls mit Trichomonaden-Kolpitis).

Aug. 1955 *Spek.*: o. B., Trichomonaden +

Kolp.: Leukoplakie bei 8^h

Zyt.: III TV

Hist.: III K Epith mit Parakeratose; stellenweise metaplastisches Epithel mit Proliferation in das Bindegewebe.

Es handelt sich um atypisches, keratinisiertes Epithel bei Trichomonaden-Kolpitis.

FALL 86 19 Jahre

Nov. 1954 *Spek.*: o. B., Trichomonaden +

Kolp.: Leukoplakie bei 12^h

Zyt.: III TV

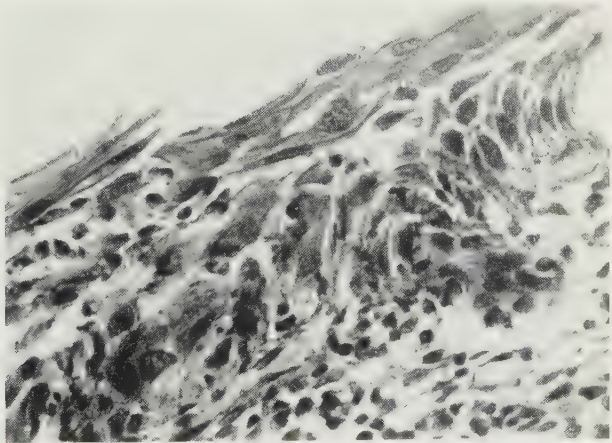


Abb. 206. Fall 86, IV Epith, Trichomonaden +; entzündungsbedingte Epithelaty-
pien (Vergrößerung 570)

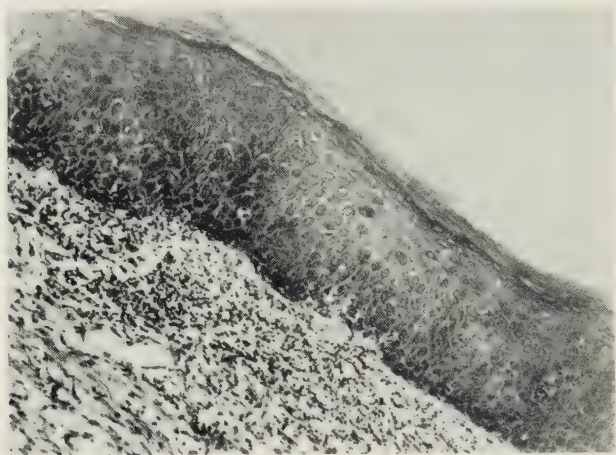


Abb. 207. Fall 86; an anderem Bezirk keratinisiertes Epithel mit geringeren Atypien (vgl. Abb. 206) (Vergrößerung 145)

Hist.: an der Oberfläche niedriges IV Epith (Abb. 206). Aus Form und Lokalisation kann man schließen, daß es durch indirekte Metaplasie entstanden ist. Die Grenze zum Bindegewebe ist z. T. schwer erkennbar. Daneben sieht man deutliche Epithelproliferation eines gleichfalls metaplastischen, bereits vielschichtigen Epithels; an anderem Bezirk findet sich III K Epith (Abb. 207).

Wir sehen bei Trichomonaden-Kolpitis neben stark atypischem Epithel (IV Epith) keratinisiertes Epithel mit etwas geringeren Atypien (III K Epith).

Nov. 1955 *Kolp.:* Umwandlungszone, jodpositiv, weiße Stippchen, Trichomonaden +

Zyt.: II TV

Hist.: III Epith mit Proliferationen.

FALL 87 32 Jahre

Okt. 1953 *Kolp.:* echte Erosion, Trichomonaden +

Zyt.: II TV

Mai 1954 *Kolp.:* kleine Leukoplakie bei 1^h

Zyt.: III TV

Okt. 1954 *Kolp.:* Grund bei 1^h

Zyt.: III TV

Hist.: das Epithel an der Oberfläche zeigt Zapfen z. T. mit spitzen Enden. Auf Abb. 208 sieht man einen derartigen Zapfen, welcher auf anderen Schnitten mit dem rechts unten befindlichen Epithelkomplex in Zusammenhang steht. Man erkennt radiär und schräg verlaufende Zellzüge und Ähnlichkeit mit Abb. 188 (Fall 80), bei welchem gleichfalls Trichomonaden-Kolpitis bestand. Es handelt sich bei beiden Fällen um eine Phase der Regeneration nach entzündungsbedingten Atypien und Epithelproliferationen teils in Drüsen, teils aber auch ins Bindegewebe. Auch hier sind im Zentrum netzförmige Auflockerung und Vakuolosierung vorhanden (Abb. 209), die Grenze zum Bindegewebe ist undeutlich erkennbar. Es bestehen noch Kernatypien (Riesenkern rechts unterhalb der Mitte).

Ich weise auf die weitgehende Übereinstimmung der von mir als Phase der Regeneration nach entzündungsbedingten Atypien und Epithelproliferationen be-

Abb. 208. Fall 87, Trichomonaden +; Phase der Regeneration nach entzündungsbedingten Epithelatypien und Proliferationen (Vergrößerung 145)

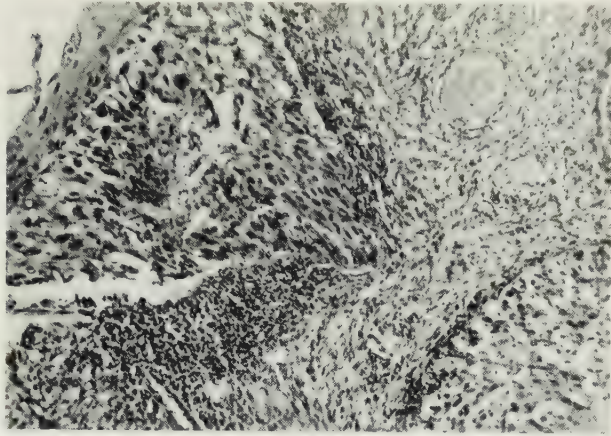


Abb. 209. Fall 87; wie Abb. 208, zentral netzförmige Auflockerung und Vakuolisierung (Vergrößerung 145)

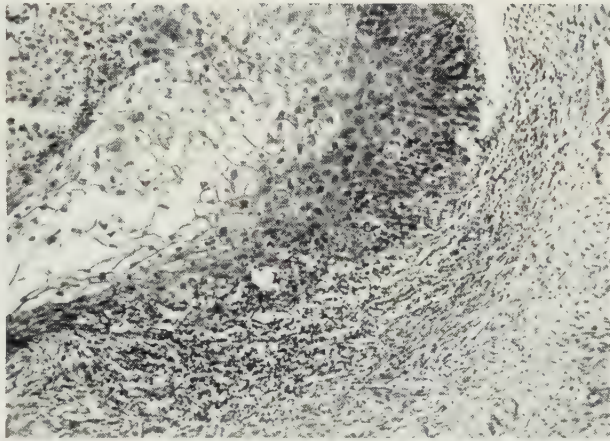
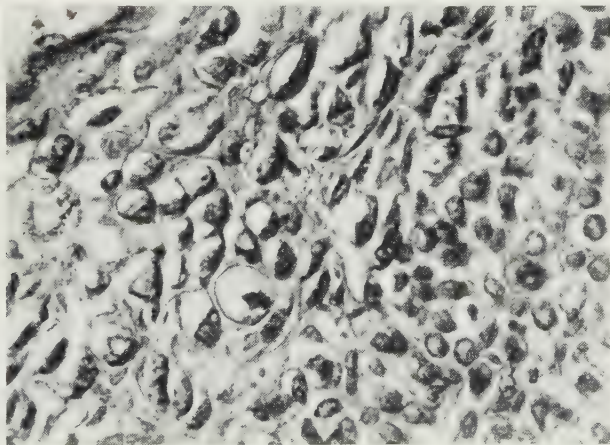


Abb. 210. Fall 87; hochgradige Atypien, obwohl Trichomonaden letztmalig vor einem Jahr nachgewiesen wurden (Vergrößerung 570)



zeichneten Veränderungen (z. B. Abb. 209) mit den kürzlich von HELD veröffentlichten Bildern von „Rückbildung eines abnormen Epithels“ hin (*Gynaecologia* 144: 27, 1957, Abb. 6 u. 7).

Aug. 1955 *Spek.*: o. B., Trichomonaden ϕ

Kolp.: Umwandlungszone. Das Epithel ist nach Essigsäure grauweiß verfärbt, jodhell.

Zyt.: III v, Atypien von Zellen auch tiefer Epithellagen, keine 1 α Kerne. Der Zellabstrich ist verdächtiger als vor einem Jahr.

Hist.: IV Epith (Abb. 210), halbmondförmige Kerne in den basalen Zellhälften.

Es ist kein Rückgang der Atypien des Zellabstrichs und des histologischen Schnitts, sondern deutliche Zunahme vorhanden, obwohl die vor einem Jahr festgestellten Trichomonaden nicht mehr nachweisbar sind.

FALL 88 25 Jahre

Jan. 1953 *Spek.*: Leukoplakie bei 6^h

Kolp.: Leukoplakie

Zyt.: III (kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat)

April 1954 *Spek.*: o. B., Trichomonaden ϕ

Kolp.: Leukoplakie bei 6^h und 12^h

Zyt.: III b

Hist.: das Oberflächenepithel zeigt einen tiefen plumpen Zapfen mit peripherer Verdichtungszone; hochgradige Zell- und Kernatypien auch an der Grenze zum Bindegewebe (Abb. 211). Prosoplasie ist erkennbar; man sieht deutliche Zellgrenzen, die Zellen wirken plastisch, wie bereits beim „plastischen Stratum spinosum“ bzw. bei *Condylomata acuminata* beschrieben. An anderem Bezirk ist die periphere Verdichtungszone stärker ausgebildet, daneben keratinisiertes Epithel (III K Epith mit Zapfen und Parakeratose) Abb. 212; an der Basis erkennt man schmale Proliferationen.

Aug. 1955 *Kolp.*, *Zyt.* und *Hist.*: normale Befunde.

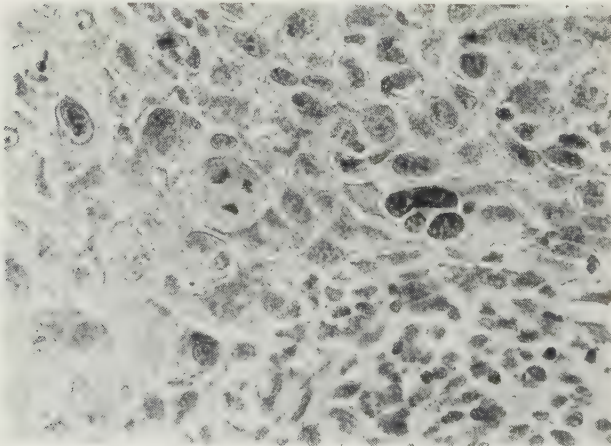


Abb. 211. Fall 88, IV Epith; Prosoplasie ist erkennbar (Vergrößerung 570)

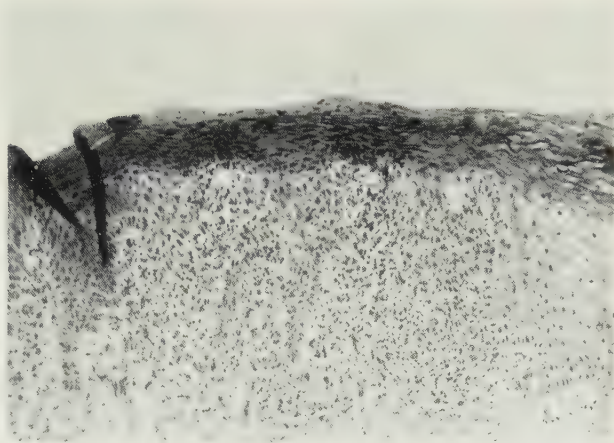


Abb. 212. Fall 88; keratini-
siertes Epithel mit schmalen
Proliferationen; geringere
Atypien als im nicht kera-
tinisierten Epithel (vgl. Abb.
211) (Vergrößerung 145)

8. Kolp.: atypisch, Zyt.: IV, Hist.: III Epith

FALL 89 47 Jahre

Seit 3 Jahren Menopause. Seit 1 Jahr vermehrter Ausfluß
April 1953 *Spek.* und *Kolp.*: Leukoplakie, Trichomonaden +
Zyt.: IV TV

Hist.: III Epith. An der Basis kleine Proliferationen mit hellen blasigen
Kernen im entzündlich durchsetz-
ten Bindegewebe (Abb. 213); es be-
steht Ähnlichkeit mit Abb. 199
(Fall 83, bei welchem gleichfalls
Trichomonaden nachgewiesen wur-
den).

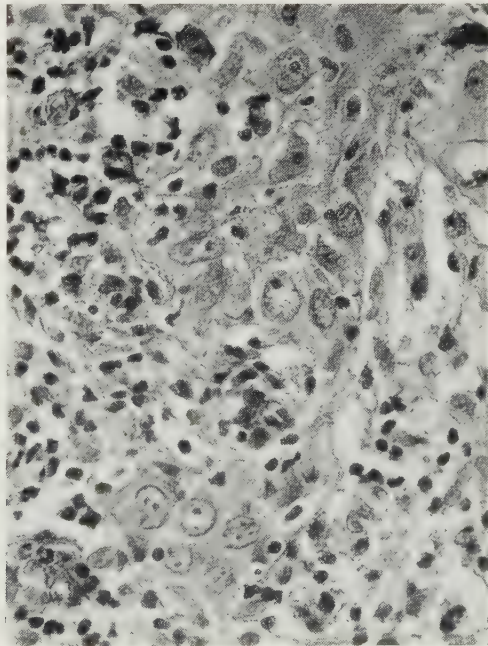


Abb. 213. Fall 89, III Epith, Tricho-
monaden +; entzündungsbedingte
Epithelatypien und Proliferationen
(Vergrößerung 570)

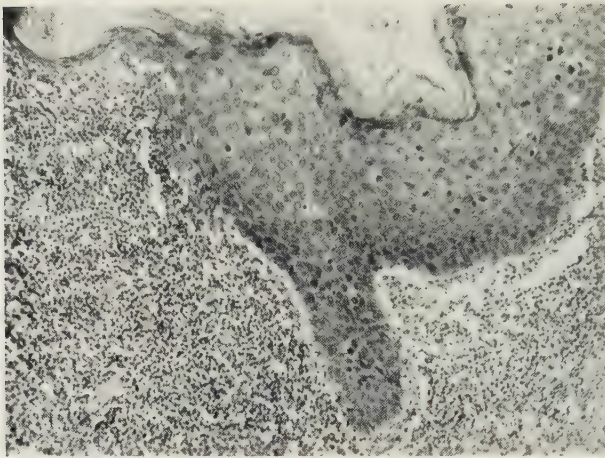


Abb. 214. Fall 89; an anderem Bezirk keratinisiertes Epithel mit geringeren Atypien (vgl. Abb. 213) (Vergrößerung 145)

Weiterhin findet man neben noch nicht völlig keratinisiertem Epithel bereits voll ausgebildetes III K Epith, welches geringere Atypien als das nicht keratinisierte Epithel aufweist. Die Keratinisierung läßt auf ein chronisches Stadium der Entzündung schließen.

März 1955 *Kolp.*: kleine, erhabene Leukoplakie, Trichomonaden ϕ

Zyt.: III B

Hist.: III K Epith mit Zapfen (Abb. 214); der Bezirk wurde in toto exzidiert. Es ist wiederum bemerkenswert, daß das atypische Epithel noch vorhanden ist, obwohl Trichomonaden nicht mehr nachweisbar sind.

Juli 1955 *Kolp.*: Umwandlungszone, jodpositiv

Zyt.: I b

Erst nach vollständiger Exzision des atypischen Bezirkes normale Befunde.

9. *Kolp.*: atypisch, *Zyt.*: III, *Hist.*: II bzw. I Epith

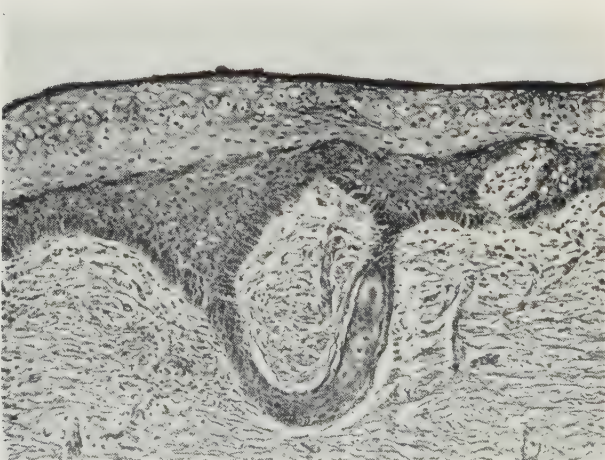


Abb. 215. Fall 90, II Epith; basale Hyperaktivität, Proliferation (Vergrößerung 145)

FALL 90 38 Jahre

Spek.: o. B., Trichomonaden ϕ

Kolp.: Felderung

Zyt.: III A

Hist.: basale Hyperaktivität (Abb. 215). Man sieht an der Epithelbasis einen kleinen, aus Stachelzellen bestehenden Einwuchs, welcher nach kurzer Strecke umbiegt und in einen benachbarten Zapfen einmündet. Proliferation ist hier augenscheinlich.

Der nächste Fall der Untergruppe soll kurz erwähnt werden, um sehr seltene, vielkernige Zellen aufzuzeigen, welche bei 2 Patientinnen mit Trichomonaden-Kolpitis in den Zellabstrichen gefunden wurden.

FALL 91 32 Jahre

Kolp.: kleine echte Erosion

Zyt.: III TV (Abb. 216)

Kontrolluntersuchung nach 2 Jahren:

Kolp.: Umwandlungszone, jodhell gefleckt

Zyt.: II TV

Hist.: normales Epithel (I Epith)

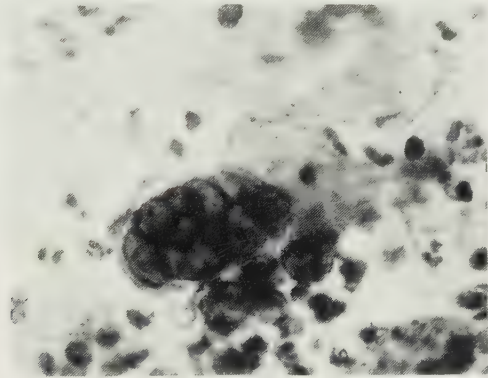


Abb. 216. Fall 92; seltene, vielkernige Zelle bei Trichomonaden-Kolpitis (Vergrößerung 570)

Kasuistik zu Kapitel IV

Tabellarische Zusammenfassung der Fälle s. S. 88—89

1. Zyt.: V, Kolp.: nicht atypisch, Hist.: Karzinom

FALL 97 60 Jahre, 5 Jahre Menopause, senil-atrophisches Genitale

Spek.: o. B., Trichomonaden ϕ

Kolp.: atrophisches Epithel

Zyt.: V v 2; zahlreiche 1 α Kerne, z. T. groß und polymorph (Abb. 217).

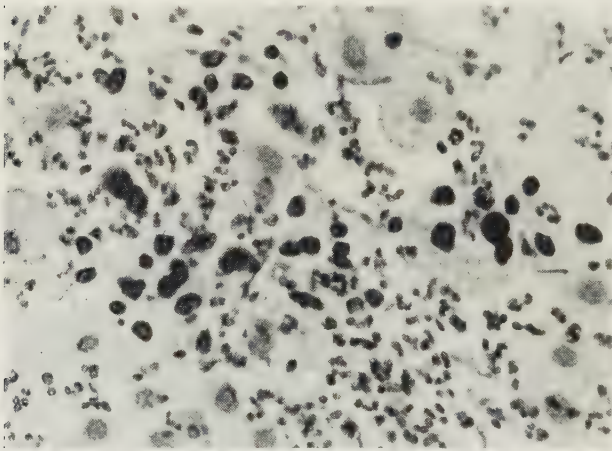


Abb. 217. Fall 97, frühes Karzinom; Zellabstrich: zyt. Gruppe V = sehr stark verdächtig; zahlreiche „nakte“ schwarze Kerne (1 α , 1 α g) Vergrößerung 570)

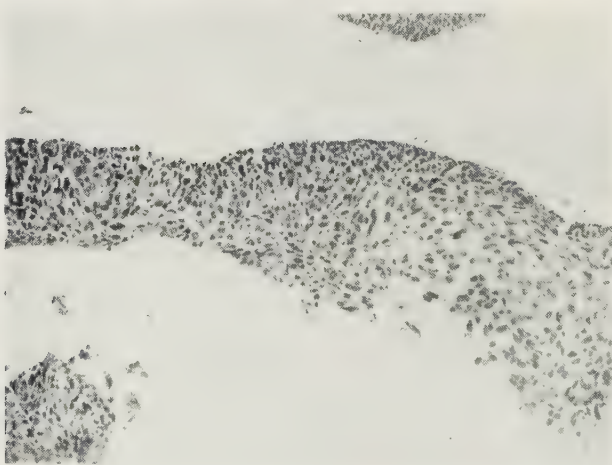


Abb. 218. Fall 97; Zervixabrasio: kleinzelliger Streifen, Verwerfung der Zellzüge angedeutet (Vergrößerung 145)

In weiteren, in kurzfristigen Abständen wiederholten Zellabstrichen waren bedeutend weniger atypische Zellelemente festzustellen. Ein kleiner, jodheller Bezirk der Portio wurde exziiert und ergab histologisch normales Epithel.

Zervixabrasio: kleinzellige Streifen mit Änderung der Polarität und angedeuteter sichtbarer Verwerfung der Zellzüge (Abb. 218). Totalexstirpation des Uterus.

Hist.: im Bereich der Zervix kleine ovale Zapfen im Bindegewebe (Übersichtsaufnahme 219). Bei stärkerer Vergrößerung sieht man das etwa 2,5 mm tiefe Eindringen eines Karzinoms in das Bindegewebe; sowohl an der Peripherie als auch im invasiven Zapfen ist geflechtartige Verwerfung der Zellzüge zu erkennen (Abb. 220). Dieses frühe Karzinom ist hier kleinzellig ohne besondere Kern- und Zellatypien. In der unmittelbaren Nachbarschaft sind jedoch Karzinomzapfen vorhanden, welche im Zentrum hochgradige Atypien und Kernverminderung aufweisen (Abb. 221). Man sieht, daß dieser Tumor vorwiegend expansiv wächst, wie es häufig bei frühen Karzinomen festgestellt wird. An einigen Stellen sind Teile der Zapfen durch einen breiten Leuko- bzw. Lymphozytenwall umgeben (Abb. 222). Dies muß von einer diffusen Entzündung des Bindegewebes abgegrenzt werden, bei welcher



Abb. 219. Fall 97; mehrere Karzinomzapfen sind etwa 2,5 mm tief eingedrungen (Vergrößerung 11,5)

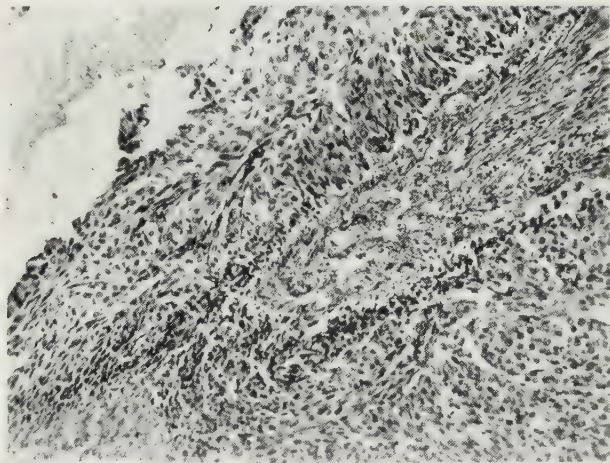


Abb. 220. Fall 97; geflechtartige Verwerfung der Zellzüge sowohl an der Peripherie als auch im invasiven Zapfen; kleine Zellen, keine Atypien (Vergrößerung 145)

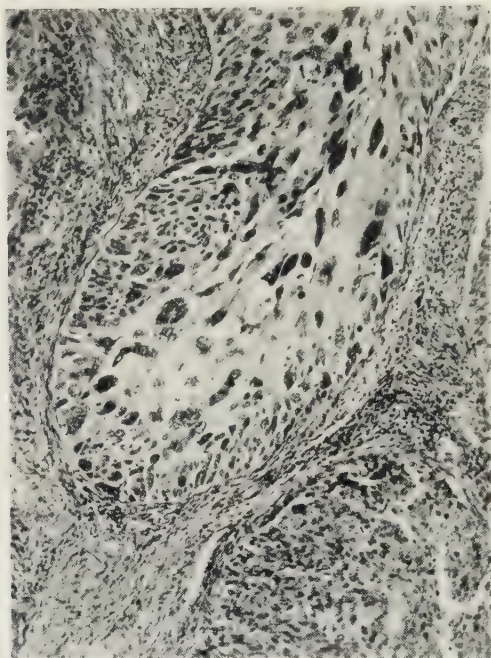


Abb. 221. Fall 97; Karzinomzapfen mit hochgradigen Atypien und Kernverminderung im Zentrum (regressive Erscheinungen) (Vergrößerung 145)

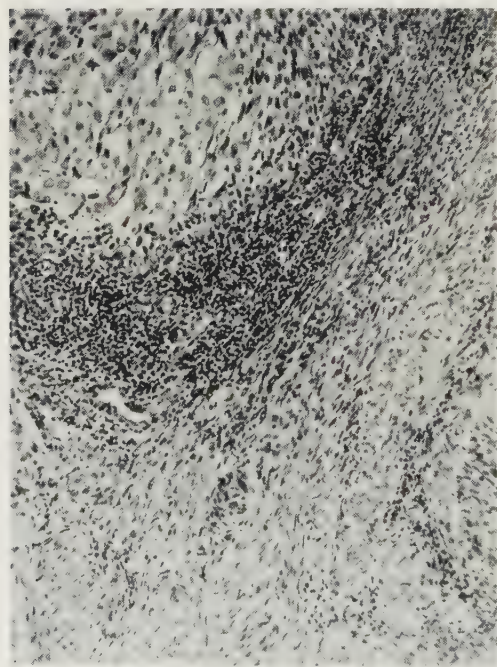


Abb. 222. Fall 97; Karzinomzapfen, von breitem Leuko- bzw. Lymphozytenwall umgeben (Vergrößerung 145)

es zu entzündungsbedingten, gutartigen Proliferationen kommen kann.

Das Karzinom grenzt unten an das normale Plattenepithel der Portio, oben an das Zylinderepithel. Höher in der Zervix ist ein zweiter, kleinerer Herd isoliert im Zylinderepithel vorhanden. Hoch oben in der Zervix, etwa 1,2 cm von dem zuerst beschriebenen Tumor entfernt, findet man isoliert im Zylinderepithel einen dritten kleinen Bezirk (Abb. 223), an welchem das Karzinom vorwiegend intraepithelial lokalisiert, jedoch auch etwas in die Tiefe eingedrungen ist. Dieser Bezirk wäre mit Sicherheit nicht erfaßt worden, wenn lediglich eine Portioamputation durchgeführt worden wäre. Es liegt also auch bei diesem frühen Karzinom zweifellos multizentrisches Wachstum vor, wie bereits bei mehreren Karzinomen festgestellt wurde (Fall 48, 50, 60, 66).

Es handelt sich um ein Plattenepithelkarzinom, welches ausschließlich im Bereich der Zervix lokalisiert und deshalb kolposkopisch nicht erkennbar war.

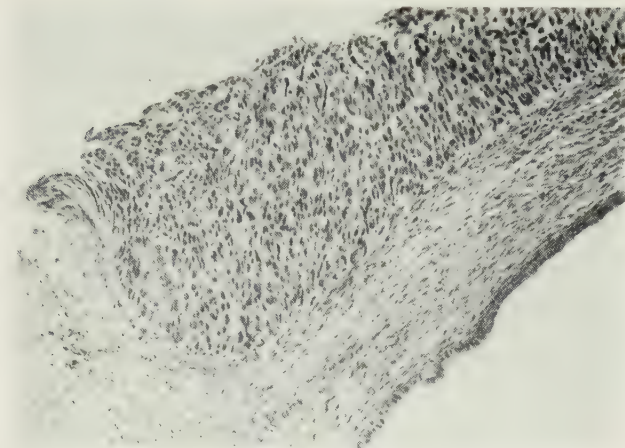


Abb. 223. Fall 97; kleiner, isolierter, karzinomatöser Herd hoch oben in der Zervix (Vergrößerung 145)

FALL 98 56 Jahre, seit 5 Jahren Menopause

Spek.: o. B., Trichomonaden ϕ

Kolp.: Umwandlungszone

Zyt.: V V

Bestellt auf Grund des Zellabstrichs

Kolp.: Portio nicht suspekt (!), kleiner jodheller Bezirk

Zyt.: V V

Hist.: der Oberflächenbelag ist zerstört, im Bindegewebe invasive Karzinomzapfen mit Kernatypien.

Auch dieses Karzinom wurde allein durch den Zellabstrich erkannt. Obwohl bereits ein invasives Karzinom vorlag, war die Portio kolposkopisch nicht suspekt.

FALL 99 60 Jahre, Blutung nach 11 Jahren Menopause

Spek.: zirkuläre Erosion, bei Berührung blutend

Kolp.: Ektopie zirkulär, peripher Umwandlungszone

Zyt.: V (kein nach Gi-
EMSA gefärbtes
Präparat)

Hist.: Exzision: inva-
sives Karzinom

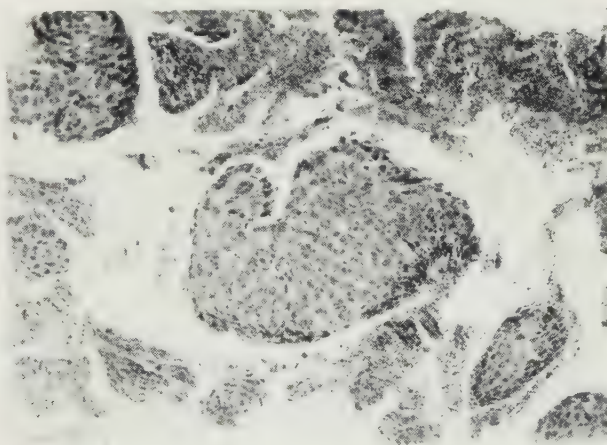


Abb. 224. Fall 99, Karzinom; Material der Zervix-abrasio; Verwerfung der Zellzüge ist angedeutet (Vergrößerung 145)

Abrasio: Gewebstück mit angedeuteter Verwerfung der Zellzüge (Abb. 224). Dieses Karzinom wäre evtl. auch auf Grund der erforderlichen Abrasio erkannt worden.

2. Zyt.: IV, Kolp.: nicht atypisch, Hist.: Karzinom

FALL 100 46 Jahre, seit 1 Jahr Menopause, Koitusblutung

Spek.: Fluor, zirkuläre Erosion, bei Berührung blutend, Trichomonaden +. Ein winziger Gewebsfetzen geht bei der SpekulumEinstellung ab

Kolp.: Ektopie, atrophisch, schwer zu beurteilen, wohl nicht suspekt (!). Am rechten Mm-Winkel kleiner Epitheldefekt

Zyt.: IV TV 2

Hist.: an der Oberfläche keine hochgradigen Atypien; die basalen Anteile sind etwas gewuchert (Abb. 225), daneben etwa 1 cm tiefe Invasion des Karzinoms. Im Abrasionsmaterial kleine Komplexe mit Verwerfung der Zellzüge (Abb. 226).

Bei der kolposkopischen Untersuchung wurde kein hochgradiger Karzinomverdacht ausgesprochen, weil ein primär endophytisches Karzinom bei noch weitgehend intakter Oberfläche vorliegt. Auch HINSELMANN⁶ hat ein endophytisches Plattenepithelkarzinom beschrieben, welches kolposkopisch lediglich durch gelbliche, etwas verwaschene Herde in Erscheinung trat. Bei primär exophytischen Karzinomen (z. B. Fall 49 u. 50) können dagegen kolposkopisch sehr suspekte Veränderungen, insbesondere Gefäßanomalien, festgestellt werden.

Das Abgehen kleinster Gewebsfetzen bei der SpekulumEinstellung ist immer sehr suspekt, da sich von gesundem Epithel nur sehr selten Gewebe ablöst. Eine histologische Untersuchung aller Gewebsabgänge muß durchgeführt werden; sie können — wie beobachtet — auch von einem Korpuskarzinom stammen. Besonders ist zu betonen, daß alle bereits bei leichter Berührung blutenden Erosionen, insbesondere Ektopien, verdächtig sind.

Dieses Karzinom wäre wohl auch bei der indizierten Abrasio erkannt worden.



Abb. 225. Fall 100, Karzinom. Trichomonaden +; an der Oberfläche keine hochgradigen Atypien, basale Anteile etwas gewuchert (Vergrößerung 145)

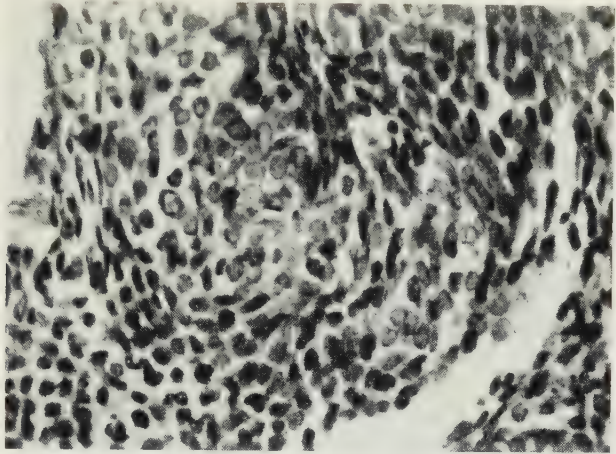


Abb. 226. Fall 100; Ab-
rasiionsmaterial; Verwerfung
der Zellzüge (Vergrößerung
570)

FALL 101 43 Jahre

Spek.: o. B., Trichomonaden ϕ

Kolp.: Umwandlungszone

Zyt.: IV b

Bestellt auf Grund des Zellabstrichs, Nachuntersuchung nach 6 Monaten.

Spek.: o. B.

Kolp.: über die ganze Portio sind
insgesamt 5 kleinste, etwa
stecknadelkopfgröße Leu-

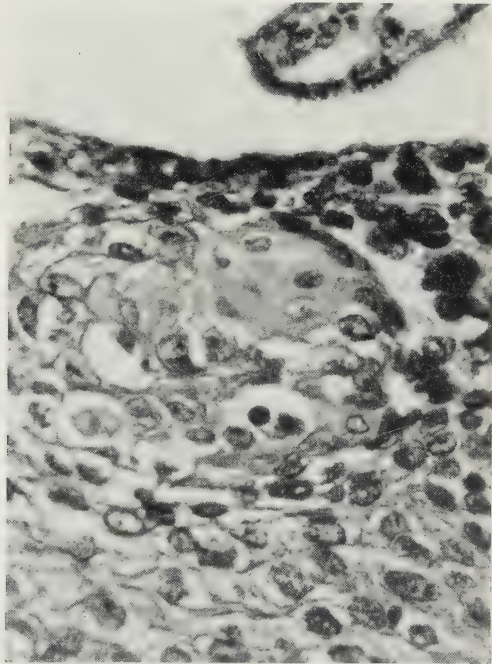


Abb. 227. Fall 101, frühes Karzinom;
Komplex mit hellem Protoplasma
ohne deutliche Zellgrenzen (Vergröße-
rung 570)

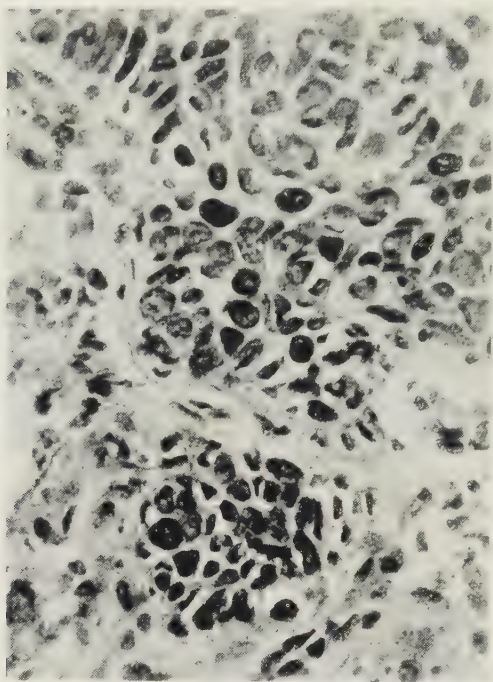


Abb. 228. Fall 101; Invasion, von der Basis des Oberflächenbelags ausgehend (Vergrößerung 570)

koplakien verteilt; diese lassen sich leicht abwischen, wonach an den betreffenden Bezirken lediglich Rötung der Portiooberfläche feststellbar ist

Zyt.: IV Cv

Hist.: an der Oberfläche hochgradige Kernatypien, an mehreren Stellen kleine ovale Bezirke mit hellem Protoplasma ohne deutliche Zellgrenzen (Abb. 227), Invasion von der Basis ausgehend (Abb. 228), im Bindegewebe invasive Karzinomkomplexe (nicht abgebildet). Auch dieses primär endophytische Karzinom wurde lediglich durch den Zellabstrich erkannt. Bei der Nachuntersuchung wurde zwar auch kolposkopisch atypisches Epithel festgestellt, jedoch in so geringer Ausdehnung, daß es fraglich ist, ob die Veränderung ohne Kenntnis des zytologischen Befundes beachtet worden wäre.

FALL 102 60 Jahre

Spek.: o. B.

Kolp.: atrophisches Epithel

Zyt.: IV b, bei mehrmaligen Kontrollabstrichen festgestellt; Trichomonaden ϕ

Hist.: auf Abb. 229 u. 230 erkennt man „bogenförmige Verwerfung der Zellzüge über kleinen Einwüchsen ins Bindegewebe“. Wie erwähnt, wird ein derartiger Befund als Kennzeichen eines Karzinoms mit beginnender Invasion angesehen. Auf Abb. 231 sieht man einen invasiven Zapfen mit eindeutig geflechtartiger Verwerfung der Zellzüge, an der Spitze des Zapfens verwaschenes Bindegewebe. Dies ist an der

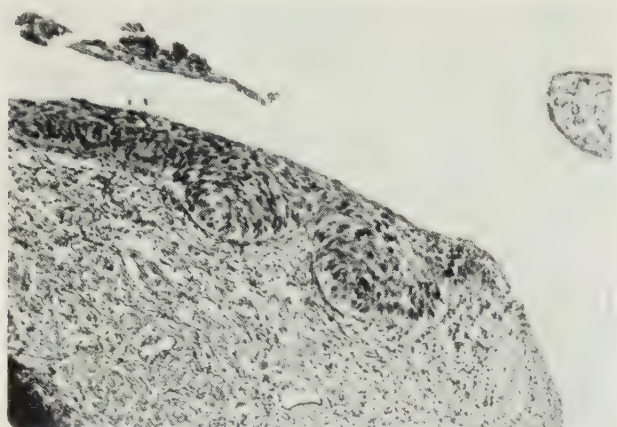


Abb. 229. Fall 102, frühes Karzinom; bogenförmige Verwerfung der Zellzüge über kleinen Einwüchsen in das Bindegewebe (Vergrößerung 145)



Abb. 230. Fall 102; wie Abb. 229 (Vergrößerung 145)

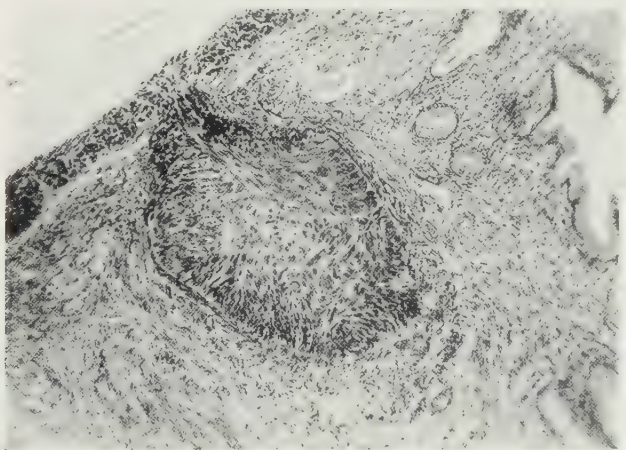
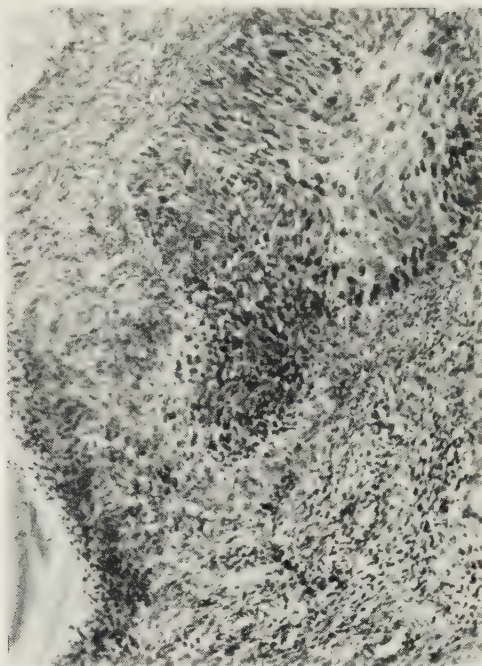


Abb. 231. Fall 102; deutliche geflechtartige Verwerfung der Zellzüge in einem Karzinomzapfen (Vergrößerung 145)



Peripherie eines anderen Zapfens (Abb. 232) noch deutlicher zu erkennen. Dieser Zapfen zeigt „tailenförmige Einschnürung“ und weitere Invasion an der Spitze. Auch in anderen Komplexen geflechtartige Verwerfung der Zellzüge (Abb. 233). Es soll noch auf die „baumähnliche“ Gestalt eines karzinomatösen Einwuchses (Abb. 234) hingewiesen werden; dies wurde bereits bei einem anderen frühen Karzinom (Fall 72) festgestellt. Auf Abb. 235 wird ein sehr kleiner, von der Oberfläche ausgehender, invasiver Komplex von ovaler Form bei starker Vergrößerung dargestellt.

Abb. 232. Fall 102; verwaschenes Bindegewebe in der Umgebung eines Karzinomzapfens, welcher „tailenförmige Einschnürung“ aufweist (Vergrößerung 145)

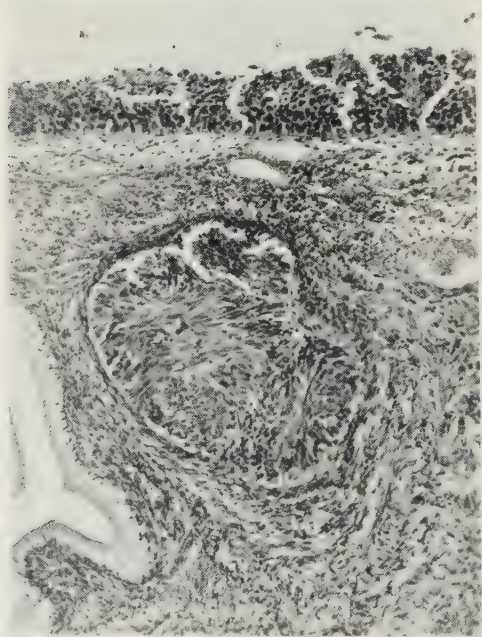


Abb. 233. Fall 102; wie Abb. 231 (Vergrößerung 145)

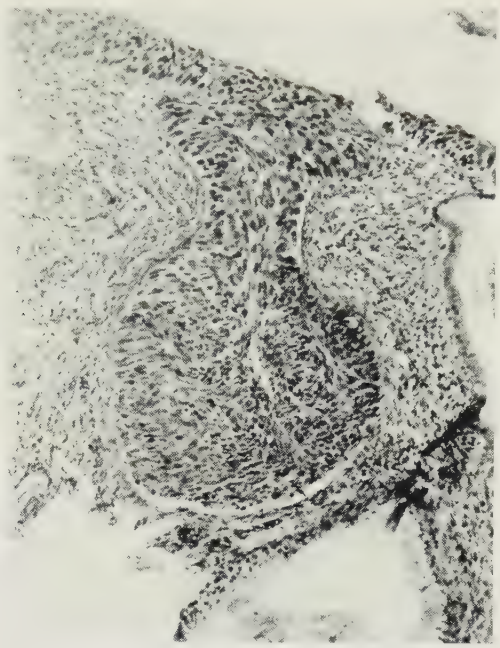


Abb. 234. Fall 102; „baumähnliche“ Gestalt eines Karzinomeinwuchses (Vergrößerung 145)

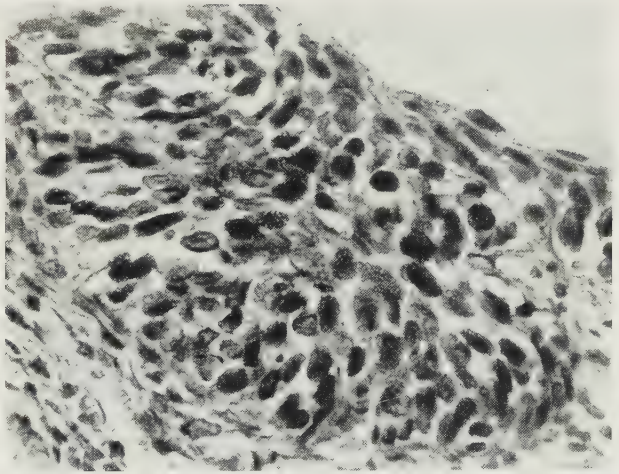


Abb. 235. Fall 102; sehr kleiner, invasiver Komplex von ovaler Form, von der Basis des Oberflächenbelags ausgehend (Vergrößerung 570)

Auf Grund der deutlichen geflechtartigen Verwerfung der Zellzüge und der Befunde der Zellabstriche ist ein Karzinom zu diagnostizieren. Bei stationärer Behandlung wurde eine ausgedehnte Exzision mit dem Thermokauter (Konisation) vorgenommen, bei welcher der multizentrisch wachsende, jedoch noch in mikroskopisch kleinen Dimensionen befindliche Tumor entfernt worden ist. Weitere Nachuntersuchungen, die letzte zwei Jahre nach Durchführung der ersten Exzision, ergaben zytologisch, kolposkopisch und histologisch normale Befunde.

3. Zyt.: IV, Kolp.: nicht atypisch, Hist.: starker Karzinomverdacht

FALL 103 36 Jahre

1947 *Kolp.:* links im Mm-Winkel Felderung, jodnegativ

Jan. 1955 *Spek.:* Fluor, Trichomonaden +

Kolp.: Umwandlungszone, unscharf begrenzter, jodnegativer Bezirk im linken Mm-Winkel

Zyt.: IV TV

Hist.: IV Epith (Abb. 236)

Aug. 1956 *Spek.:* o. B., Trichomonaden +

Kolp.: an der linken Wand des Zervikalkanals Leukoplakie

Zyt.: III TV

Hist.: an der Oberfläche IV K Epith, daneben nicht keratinisiertes Epithel mit starken Atypien. An manchen Stellen befinden sich an der Epithelbasis kleine Einwüchse mit z. T. undeutlich erkennbarer Grenze zum Bindegewebe (Abb. 237). Unterhalb dieser Bezirke finden wir ziemlich tief im Bindegewebe am Rande des Exzisionsstückes drei kleine epitheliale Komplexe mit verwaschenem und deutlich eosinophilem Bindegewebssaum (Abb. 238); Ähnlichkeit mit den basalen Epithelschichten (Abb. 237). Daneben sind in einem Lymphgefäß epitheliale Zellen zu erkennen.

An anderen Bezirken der Oberfläche sind multiple kleine, ovale Bezirke mit hellen Zellen vorhanden, welche bereits mehrmals bei frühen Karzinomen festgestellt wurden (vgl. Fall 70 Abb. 140; Fall 71 Abb. 145; Fall 75 Abb. 162 u. Fall 101 Abb. 227).

Weiter oben in der Zervix findet man ausgeprägte Zapfenbildung. Ein Zapfen besitzt unterhalb längsorientierter Zellzüge eine kleine Ausbuchtung (Abb. 239). Man könnte an Invasion denken, jedoch findet sich auf Parallelschnitten lediglich eine glatt begrenzte und nicht verdächtige Vorwölbung in das Bindegewebe; bei Tangentialschnitten können derartige Bilder zustandekommen. Am Übergang zum Zylinderepithel der Zervix hochgradige Epithelotypien (Abb. 240).

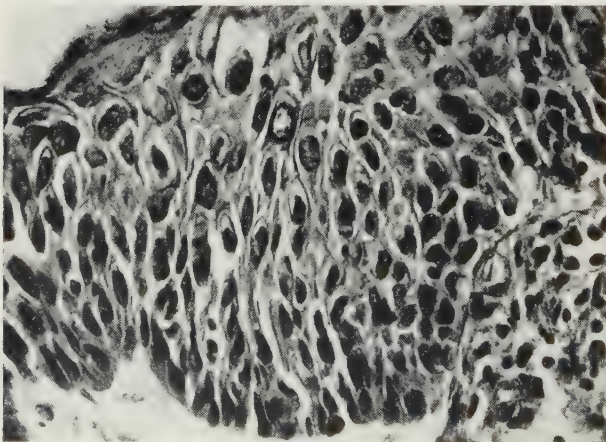


Abb. 236. Fall 103, starker Karzinomverdacht, Trichomonaden +; hochgradige Epithelotypien (IV Epith) (Vergrößerung 570)

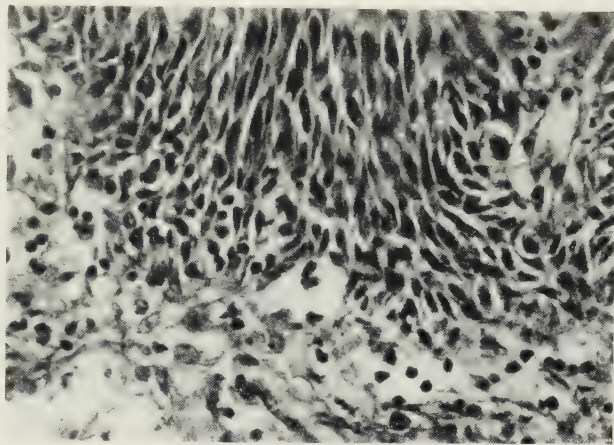


Abb. 237. Fall 103; von der Epithelbasis ausgehende Einwüchse; Grenze zum Bindegewebe undeutlich erkennbar (Vergrößerung 570)

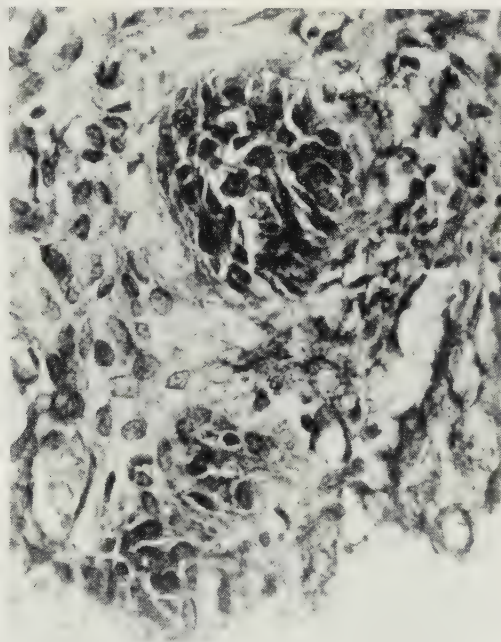


Abb. 238. Fall 103; epitheliale Komplexe im Bindegewebe (Vergrößerung 570)

Dieser Fall zeigt erneut die bedeutenden diagnostischen Schwierigkeiten. Ich nehme an, daß die Atypien durch Trichomonaden-Kolpitis bedingt sind. Dagegen spricht nicht die Tatsache, daß bereits im Jahre 1947 kolposkopisch ein atypischer Befund erhoben wurde; denn diese vaginale Infektion kann jahrelang bestehen und erwies sich auch bei der jetzt durchgeführten Behandlung als therapieresistent.

Am Operationspräparat (Portioamputation) waren keine atypischen Veränderungen nachweisbar. Bei weiteren Nachuntersuchungen wurden kolposkopisch und zytologisch normale Befunde erhoben.

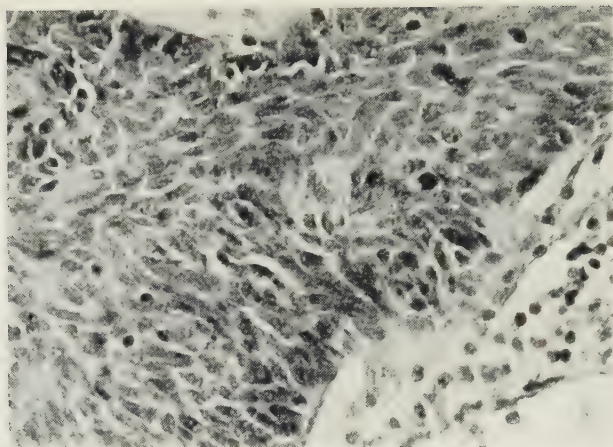


Abb. 239. Fall 103; Vorwölbung ins Bindegewebe, keine Invasion (Vergrößerung 570)

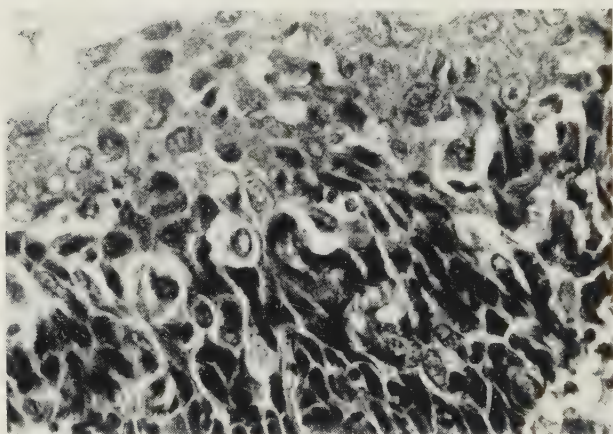


Abb. 240. Fall 103; hochgradige Epithelatypie, Zellen z. T. vakuolisiert (Vergrößerung 570)

4. Zyt.: III, Kolp.: nicht atypisch, Hist.: starker Karzinomverdacht

FALL 104 33 Jahre

1948 entzündlicher Adnextumor

1952 Kolp.: Umwandlungszone/Ektopie, supravaginale Uterusamputation

1955 Kolp.: Umwandlungszone/Ektopie, von der Peripherie erstrecken sich einige zungenförmige Plattenepithelstreifen zum Muttermund; sie sind nach Essigsäure-Alkohol grau-weiß verfärbt, jodhell, nicht suspekt (!)

Zyt.: III V, Trichomonaden ϕ

Hist.: (es konnte lediglich eine Abschabung mit dem scharfen Löffel vorgenommen werden). An der Oberfläche vertikale Anordnung kleiner Zellen (Abb. 241), vgl. Abb. 125 (Fall 69). Daneben Atypien, z. T. Änderung der Polarität (Abb. 242). Man findet außerdem einen kleinzelligen Oberflächenbelag, von dessen Basis anscheinend bereits Invasion in das Bindegewebe ausgeht (Abb. 243). In einem isoliert

liegenden Komplex sieht man nebeneinander zwei verschiedenartige Gewebe (Abb. 244), welche rechts hyperchromatische eckige, links blasige, polymorphe, ungeordnet gelagerte Kerne besitzen. Dieser Befund ist sehr verdächtig; Verwerfung der Zellzüge ist nicht vorhanden. Im Bereich der Zervix finden sich Proliferationen unverdächtigen metaplastischen Epithels.

Man sieht erneut, daß trotz starker epithelialer Atypien auf Grund der Kolposkopie kein Verdacht geäußert wurde.

Die Patientin kam erst 3 Jahre später zur Nachuntersuchung.

1958 *Spek.*: o. B.

Kolp.: Umwandlungszone, im Muttermund Ektopie, niedrig; an der Hinterwand des Zervikalkanals stecknadelkopfgroßer, weißlich verfärbter Bezirk (nur gering atypisches kolposkopisches Bild)

Zyt.: IV A 1

Patientin wurde zur Exzision bestellt, ist aber noch nicht erschienen.

Abb. 241. Fall 104, starker Karzinomverdacht; vertikal angeordnete, kommaförmige Kerne (Vergrößerung 145)

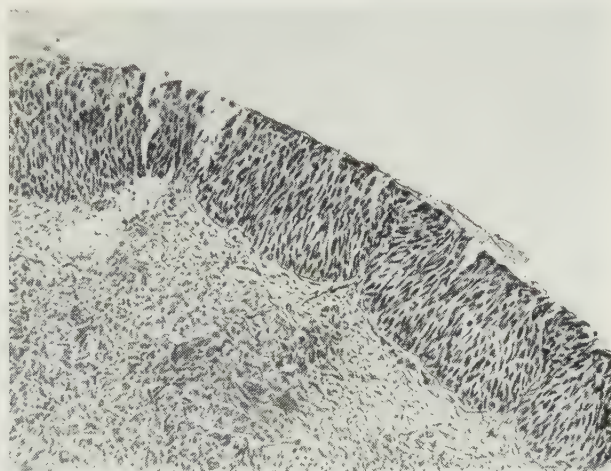
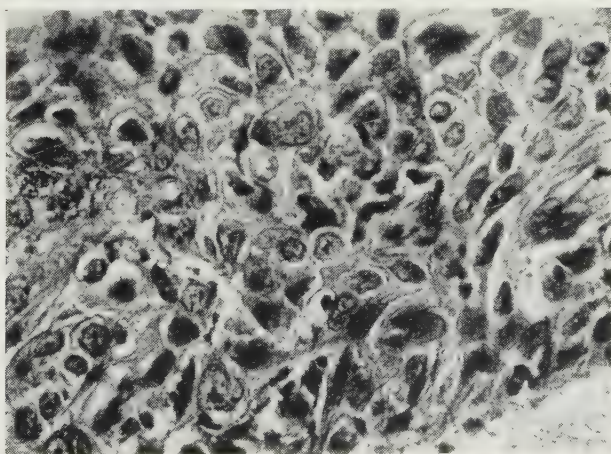


Abb. 242. Fall 104; hochgradige Atypien, Änderung der Polarität (Vergrößerung 570)



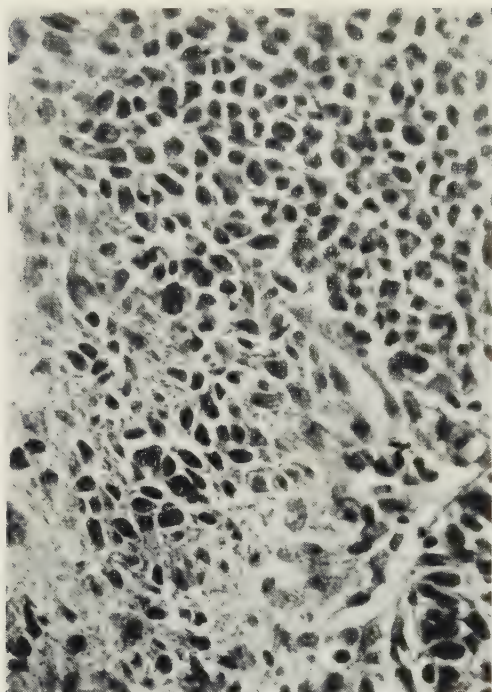


Abb. 243. Fall 104; anscheinend Invasion, von der Basis des Oberflächenbells ausgehend, (Vergrößerung 570)

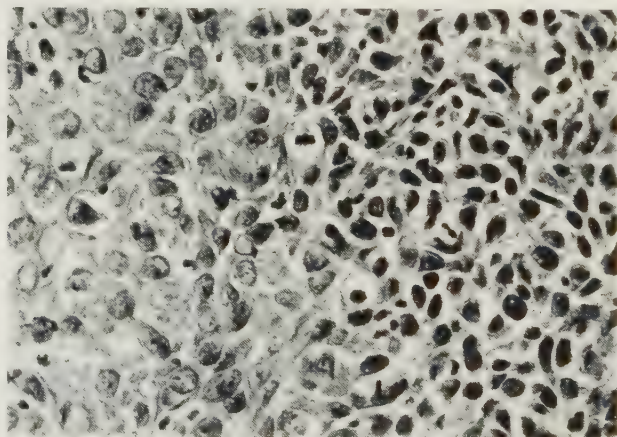


Abb. 244. Fall 104; verschiedenartige, hochgradige Atypien nebeneinander: links vesikuläre, rechts hyperchromatische Kerne (Vergrößerung 570)

FALL 105 40 Jahre

1952 *Spek.*: o. B., Trichomonaden ϕ

Kolp.: Umwandlungszone

Zyt.: III A

1953 *Kolp.*: Umwandlungszone

Zyt.: III A

Hist.: an der Oberfläche IV Sp Epith mit ziemlich tiefen, dunkel gefärbten Zapfen (Abb. 245). Änderung der Zellpolarität an der Epithelbasis, peripher relativ wenig Kerne.

1955 *Kolp.:* Umwandlungszone, jodheller Bezirk

Zyt.: III A

Hist.: an der Oberfläche Zweischichtung, peripher Kernverminderung mit Horizontalschichtung (Abb. 246); stellenweise kann man hier vermehrt Granula feststellen, welche bevorzugt den seitlichen Kernpolen innerhalb von zwei dreieckigen Bezirken angelagert sind. Die basalen Schichten sind z. T. polsterartig vorgewölbt, kleine Zapfen. Es ist auffallend, daß hier fast ausschließlich Siegelringzellen vorhanden sind. Da ein ähnlicher Befund bereits bei einem frühen Karzinom (Fall 69: Abb. 128) erhoben wurde, bei welchem peripher voll ausgebildete Keratinisierung vorlag, wurde dieser Fall in die Klasse „starker Karzinomverdacht“ eingereiht; allerdings ist morphologische Ähnlichkeit noch kein Kennzeichen für biologische Gleichartigkeit (E. MÜLLER).

Bei weiteren Nachuntersuchungen (bis 1958) *Kolp.* und *Zyt.:* normale Befunde.

Abb. 245. Fall 105, starker Karzinomverdacht; spinozelluläres Epithel (IV Sp Epith mit Zapfen) (Vergrößerung 145)

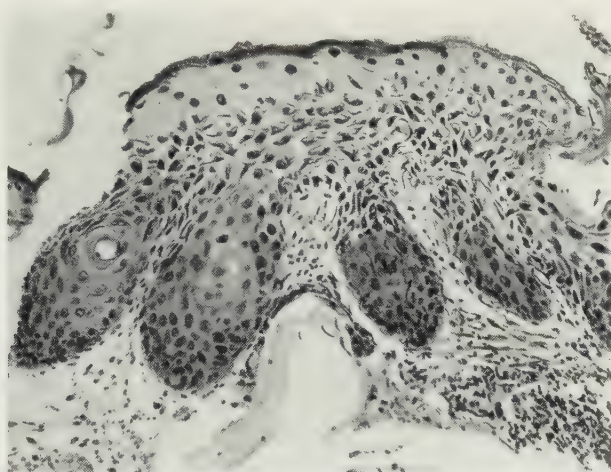
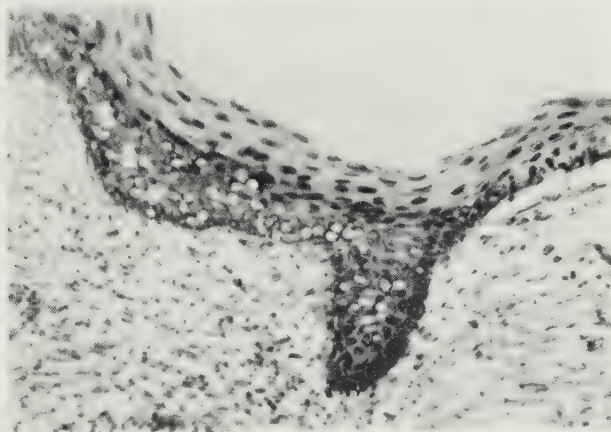


Abb. 246. Fall 105, nach 2 Jahren: Zwei-Schichtung, basal zahlreiche Siegelringzellen (Vergrößerung 255)



5. Zyt.: IV, Kolp.: nicht atypisch, Hist.: IV Epith

FALL 106 50 Jahre

Spek.: o. B.

Kolp.: Umwandlungszone, im Zervikalkanal zwei stecknadelkopfgroße Polypen
Zyt.: IV (kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat), bei späteren Nachuntersuchungen Vaginitis (V). Zervixabstrich (Abb. 247): im Zentrum schwarze, peripher zahlreiche große, fast schwarze Kerne (1 β g). Rechts unterhalb der Mitte erkennt man über einem Kern angedeutet bogenförmig begrenztes Protoplasma; dies kommt häufig bei Zylinderepithel vor; man kann deshalb annehmen, daß der ganze Komplex von derartigen Zellen stammt. Daneben finden sich dunkel granulierte Rieskerne: 1 γ R (Abb. 248).

Hist.: am Muttermund niedriges, wohl metaplastisches IV Epith. An anderer Stelle II K Epith, welches im Kolposkop nicht als Leukoplakie erkannt worden war. Zervixabrasio: kleine Bezirke von IV Epith (Abb. 249).

Bei weiteren Nachuntersuchungen im Verlaufe von 2 $\frac{1}{2}$ Jahren waren die Zell-

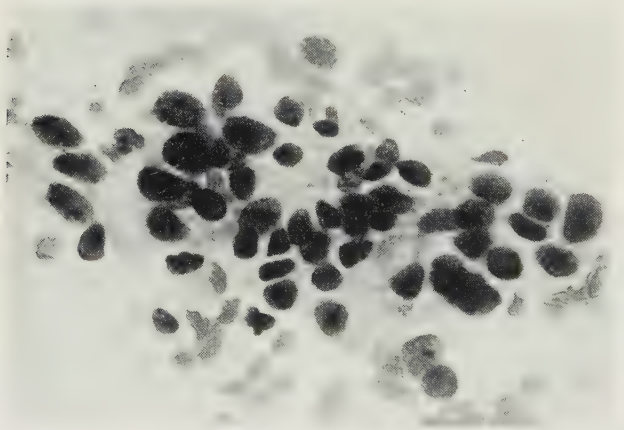


Abb. 247. Fall 106, IV Epith; Zyt.: IV (wohl Zellelemente von Zylinderepithel der Zervix) (Vergrößerung 570)

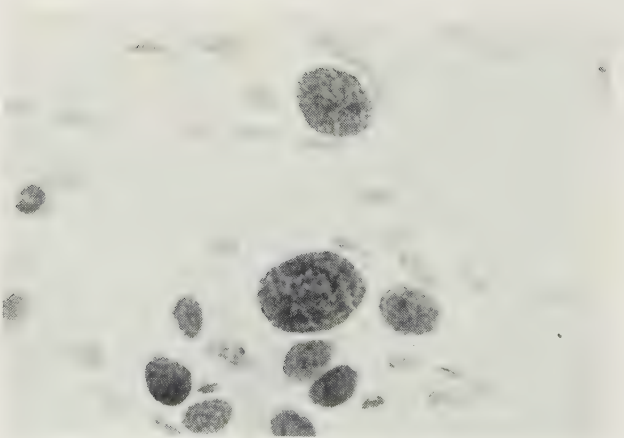


Abb. 248. Fall 106; Zellabstrich: dunkel granulierte Rieskerne (1 γ R) (Vergrößerung 570)

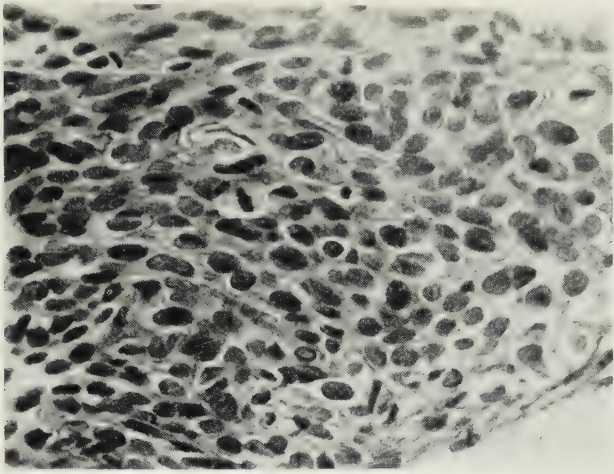


Abb. 249. Fall 106; Zervix
abrasio: hochgradige Epi-
theliatypie (IV Epith) (Ver-
größerung 570)

abstriche unverdächtig. Eine nochmalige Zervix-Korpusabrasio ergab nur normales Epithel. (Bereits bei Fall 82 waren nach Zervixabrasio keine Zell- und Gewebsatypien mehr nachweisbar).

FALL 107 45 Jahre

Spek.: Erosion, Trichomonaden +

Kolp.: Ektopie, entzündliche Veränderungen, nicht suspekt; Elektrokoagulation, Kolpitisbehandlung

Zyt.: IV TV 2

Bestellt auf Grund des Zellabstrichs. Nachuntersuchung nach 2 Monaten.

Spek.: o. B.

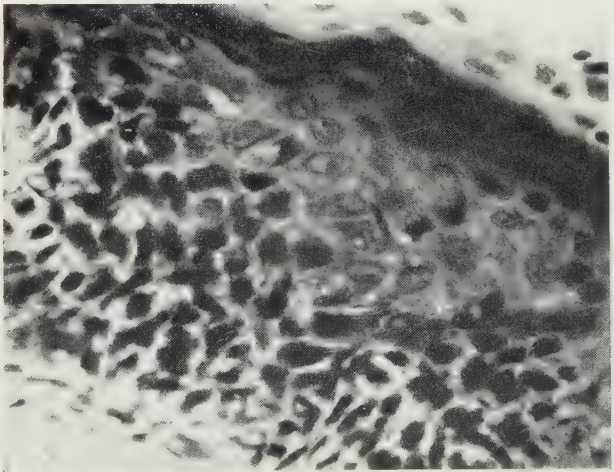
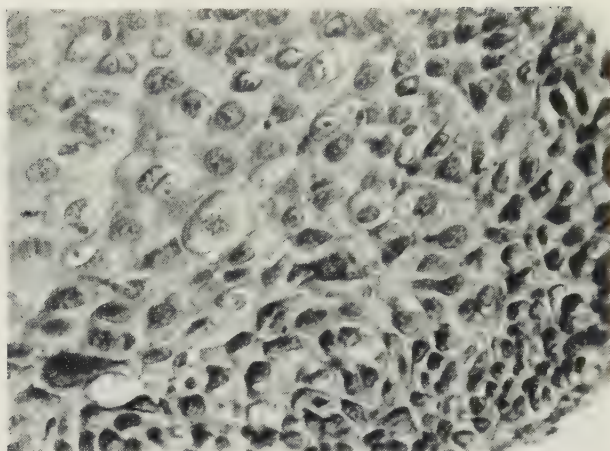


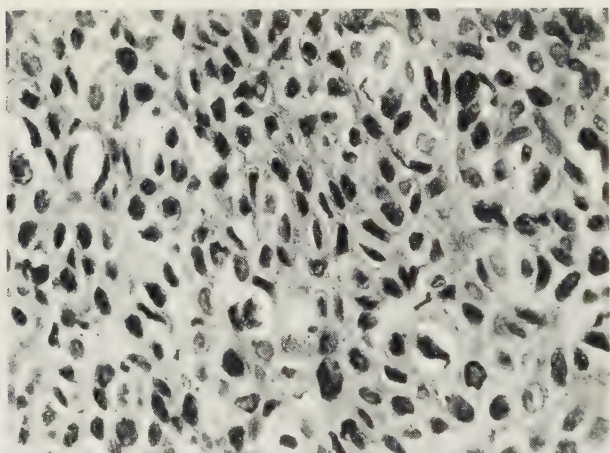
Abb. 250. Fall 107, Tricho-
monaden +; hochgradige
Atypie, keratinisiertes Epi-
thel (IV K Epith) Ver-
größerung 570)



Kolp.: nach Essigsäure graue Verfärbung des Epithels an der vorderen Mm-Lippe, wohl Plattenepithelregeneration nach Verschorfung; bei 12^h Grund und große Felder, schwer zu beurteilen, sonst Umwandlungszone.

Zyt.: IV v

Hist.: IV K Epith mit Parakeratose und deutlicher Änderung der Polarität in den basalen Lagen (Abb. 250); daneben II K Epith.



oben:

Abb. 251. Fall 108, Trichomonaden +; IV Epith mit Prosoplasie (Vergrößerung 570)

Abb. 252. Fall 109, Trichomonaden +; IV Epith mit vakuolisierten Zellen (Epithelatypie bei Trichomonaden-Kolpitis) (Vergrößerung 570)

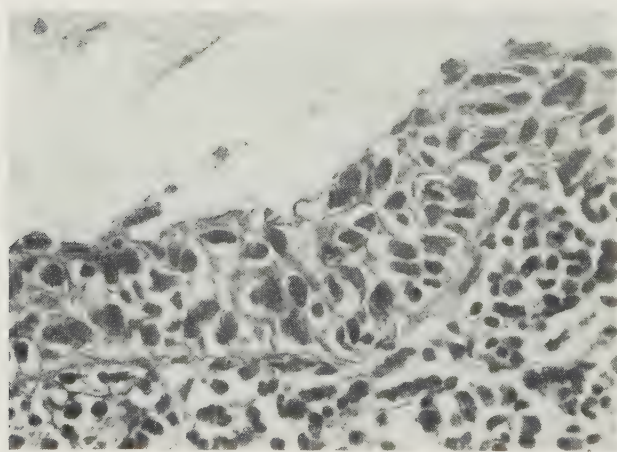


Abb. 253. Fall 111, Trichomonaden +; IV Epith, wohl metaplastisches Epithel (Vergrößerung 570)

6. Zyt.: III, Kolp.: nicht atypisch, Hist.: IV Epith

FALL 108 27 Jahre

Spek.: o. B., Fluor, Trichomonaden +

Kolp.: Umwandlungszone

Zyt.: III TV; bestellt auf Grund des Zellabstrichs

Hist.: an der Oberfläche IV Epith mit Prosoplasie (Abb. 251); an manchen Stellen kleine Epithelproliferationen in das entzündlich durchsetzte Bindegewebe. Es handelt sich um entzündungsbedingte Atypie und Proliferation (Trichomonaden-Kolpitis). Weitere Nachuntersuchungen konnten nicht erfolgen, da die Patientin ausgewandert ist.

FALL 109 27 Jahre

1952 Kolpitis, Trichomonaden ϕ

Kolp.: echte Erosion, entzündliche Veränderungen

1953 *Kolp.:* Umwandlungszone

Zyt.: III b

1954 *Kolp.:* Umwandlungszone, Fluor, Trichomonaden +

Zyt.: III TV

Hist.: IV Epith

1955 *Kolp.:* Umwandlungszone mit vielen Drüsenöffnungen, das Epithel verfärbt sich nach Essigsäure grau-weiß, jodhell, Trichomonaden +

Zyt.: III TV

Hist.: IV Epith mit vakuolisierten Zellen (Abb. 252); Ähnlichkeit mit Abb. 47 (Fall 44) und Abb. 201 (Fall 84). Epithelatypie bei Trichomonaden-Kolpitis.

FALL 110 33 Jahre

1949 Fluor, Trichomonaden +, Trichomonaden im Harn

1953 *Spek.:* o. B., kleiner Polyp an der Urethralmündung

Kolp.: Umwandlungszone, kleiner jodheller Bezirk

Zyt.: III V

Hist.: niedriges IV Epith, stellenweise basale Säulenzellen; wohl durch indirekte Metaplasie entstanden.

Nachuntersuchung nach 6 Monaten: *Kolp.* und *Zyt.:* normale Befunde.

Auch bei diesem Fall, bei welchem vor 4 Jahren Trichomonaden nachgewiesen worden waren, finden sich starke Epithelatypien, welche wohl noch auf diese vaginale Infektion zurückgeführt werden können.

FALL 111 34 Jahre

1946 starker Fluor

1952—1953 Trichomonaden-Kolpitis, wiederholte Behandlung (*Zyt.:* III TV)

1954 *Kolp.:* Umwandlungszone, Trichomonaden ϕ

Zyt.: III A

Hist.: schmales IV Epith mit starker entzündlicher Durchsetzung des Bindegewebes (Abb. 253). Es könnte sich um metaplastisches Epithel handeln.

Dieser Fall zeigt, daß die durch Trichomonaden-Kolpitis bedingten Atypien des Gewebes und des Zellabstrichs noch vorhanden sind, obgleich Trichomonaden letztmalig vor 6 Monaten nachgewiesen worden waren; starke subepitheliale Entzündung ist immer noch festzustellen.

FALL 112 39 Jahre

1951 Hydrosalpinx, Trichomonaden ϕ

1952 starker Fluor, *Kolp.*: Umwandlungszone

1953 *Spek.*: o. B., Trichomonaden +

Kolp.: Umwandlungszone, entzündliche Veränderungen

Zyt.: III TV (Abb. 254). Hochgradige Atypien, vorwiegend Epithelzellen superfizieller Schichten, vor allem Riesenzellen mit schwarzen, polymorphen Riesenkernen und vielkernige Riesenzellen. Häufung und Grad der Atypien sind einmalig.

Hist.: IV Epith mit Riesenzellen, welche auch in der Basalschicht auftreten (Abb. 255). Auf Abb. 256 ist ein Übergang von diesem aufgelockerten IV Epith mit subepithelialer Entzündung (links) zu etwas verdichtetem Epithel mit angedeutet spinozellulärer Struktur (Mitte) dargestellt; Abb. 257 zeigt bei starker Vergrößerung die basalen Anteile. Man sieht links eine vielkernige Riesenzelle, in welcher mindestens 12 Kerne gezählt werden können, daneben Interzellularspalten und Interzellularbrücken. An anderem Bezirk (nicht abgebildet) ist spinozelluläres Epithel bereits deutlich zu erkennen; periphere Kernverminderung und schmale subperiphere Verdichtungszone sind vorhanden. Es handelt sich um Vorstadien eines keratinisierten Epithels, welches daneben als III K Epith ausgebildet ist (Abb. 258). Eindringen in das Bindegewebe ist nirgends feststellbar.

Am Operationspräparat (Totalexstirpation des Uterus) wurde nur normales Epithel gefunden. Bei weiteren Nachuntersuchungen normale zytologische und kolposkopische Befunde, Trichomonaden +.

Man kann wiederum beobachten, daß hochgradige, entzündungsbedingte Epithel-atypien bei Trichomonaden-Kolpitis in keratinisiertes Epithel übergehen, welches geringere Atypien als das nicht keratinisierte aufweist.

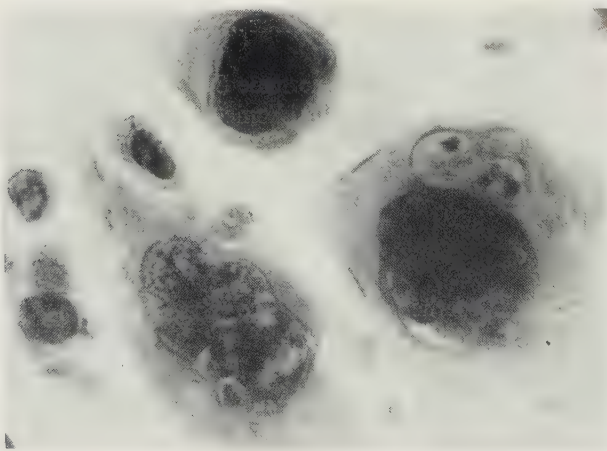


Abb. 254. Fall 112, Trichomonaden +; Zellabstrich: III TV; hochgradige Atypien, vorwiegend Epithelzellen peripherer Schichten (Vergrößerung 570)

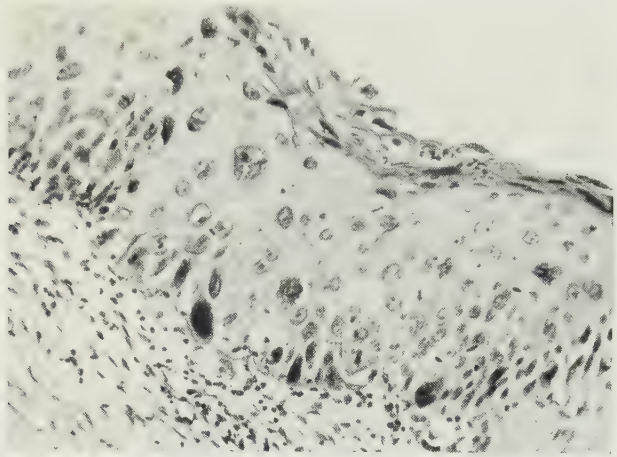


Abb. 255.

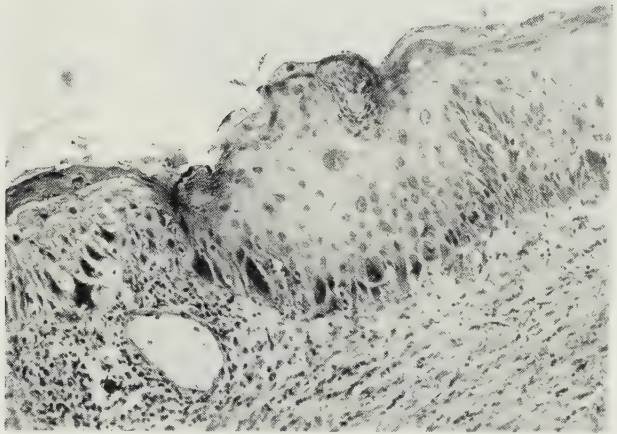


Abb. 256.

Abb. 255. Fall 112; hochgradige Epithelatypie (IV Epith), Riesenzellen auch in der Basalschicht (Vergrößerung 210)

Abb. 256. Fall 112; Übergang hochgradig atypischen Epithels mit subepithelialer Entzündung (links) in Epithel mit angedeutet spinozellulärer Struktur (Mitte) (Vergrößerung 145)

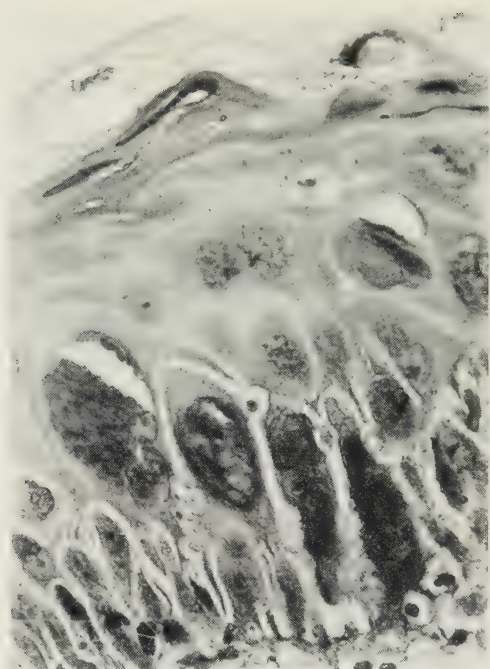


Abb. 257. Fall 112; vielkernige Riesenzellen in basalen Schichten (Vergrößerung 570)

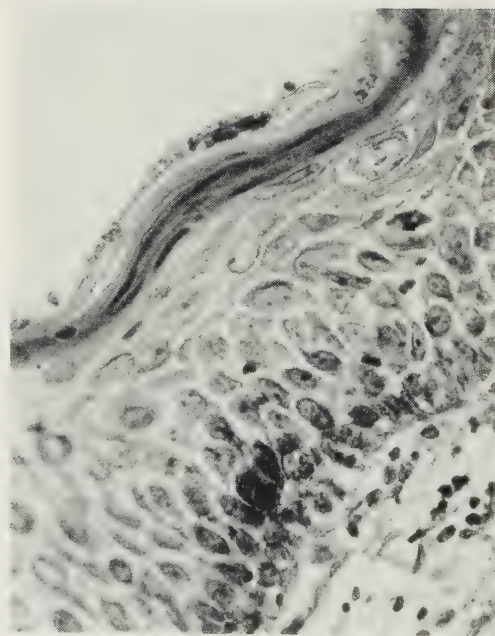


Abb. 258. Fall 112; an benachbarten Bezirken (vgl. Abb. 255—257) keratinisiertes, mäßig atypisches Epithel (III K Epith) (Vergrößerung 570)

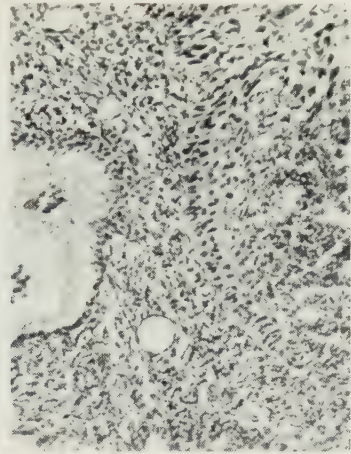


Abb. 259. Fall 113, IV Epith; säbelförmige Proliferation ins Bindegewebe (Vergrößerung 145)

FALL 113 39 Jahre

1953 Kolp.: echte Erosion

Zyt.: III (kein nach GIEMSA gefärbtes Präparat)

Hist.: mehrschichtiges Zylinderepithel über entzündlich verändertem Bindegewebe, in welchem sich einige Epithelkomplexe befinden. Es dürfte sich um ein durch indirekte Metaplasie entstandenes Epithel handeln, welches Proliferation in Drüsen und Bindegewebe aufweist.

März 1955 Kolp.: Umwandlungszone, Trichomonaden ϕ

Zyt.: III V

Hist.: IV Epith, Entzündung von Epithel und Bindegewebe. Unregelmäßige Zapfen dringen in das Bindegewebe ein; auf Abb. 259 ist ein „säbelförmiger“ Einwuchs dargestellt. Man findet an anderer Stelle einen kleinen, isolierten Komplex atypischer Epithelzellen ziemlich tief im Bindegewebe; ein derartiges Bild kann durch epitheliale Zellen in einem Lymphgefäß, aber auch dadurch zustande kommen, daß eine schmale, entzündungsbedingte Epithelproliferation — wie z. B. auf Abb. 259 dargestellt — quer angeschnitten ist.

Aug. 1955 Kolp., Zyt. und Hist.: normale Befunde.

Es handelt sich um entzündungsbedingte Atypien und Proliferationen. Kolpitis ist vorhanden, Trichomonaden wurden nicht gefunden. Bei einigen Untersuchungen wurde Candida festgestellt; dieser Hefepilz verursacht jedoch nach meinen Beobachtungen keine Epithelatypien.

FALL 114 28 Jahre

Amenorrhoe post partum, Trichomonaden ϕ

Kolp.: Umwandlungszone

Zyt.: III A

Bestellt auf Grund des Zellabstrichs. Bei der 5 Monate später stattfindenden Nachuntersuchung bestand eine Gravidität mens. III.

Spek.: zirkuläre Erosion

Kolp.: Ektopie, nicht suspekt

Zyt.: I A

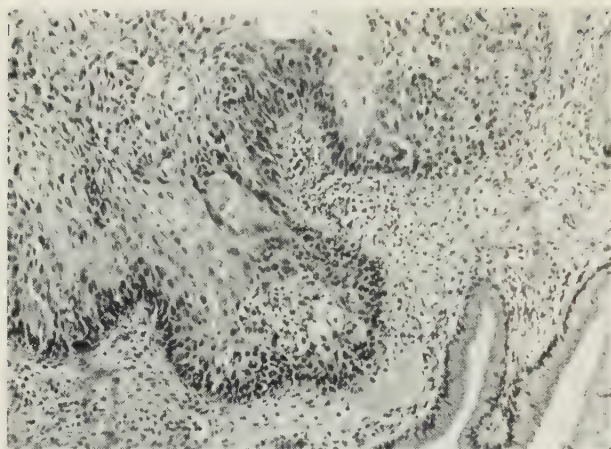


Abb. 260: Fall 114; zentrale Auflockerung mit vakuolisierten Zellen (Phase der Regeneration nach entzündungsbedingter Epithelatypie und Proliferation) (Vergrößerung 145)

Hist.: IV Epith, welches auch in Drüsen eingewachsen ist; Proliferation über die ursprüngliche Drüsenform hinaus ist erfolgt. Diese Bezirke (Abb. 260) weisen weniger starke Zell- und Kernatypien auf, zentrale Auflockerung mit vakuolisierten Zellen ist vorhanden. Es besteht Ähnlichkeit mit Abb. 188 (Fall 80) und Abb. 208 bzw. 209 (Fall 87) (Phase der Regeneration nach entzündungsbedingten Atypien und Epithelproliferationen).

7. Zyt.: IV, Kolp.: nicht atypisch, Hist.: III Epith

FALL 115 25 Jahre

Juni 1953 *Spek.:* o. B., Fluor, Trichomonaden +

Kolp.: Umwandlungszone, entzündliche Veränderungen

Zyt.: III TV, Kolpitisbehandlung

Bestellt auf Grund des Zellabstrichs.

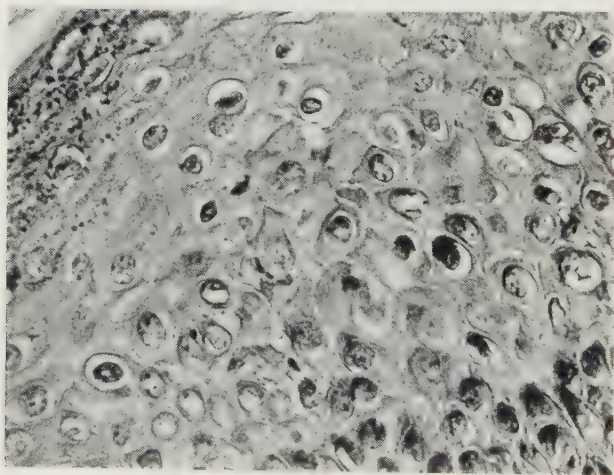


Abb. 261. Fall 115, Trichomonaden +; keratinisiertes, mäßig atypisches Epithel (III K Epith), Prosoplasia (Vergrößerung 570)

Febr. 1954 *Kolp.*: Umwandlungszone, Leukoplakie bei 11^h inmitten eines jodnegativen Bezirks, Trichomonaden ϕ

Zyt.: III V

Hist.: III K Epith mit Prosoplasie (Abb. 261).

Sept. 1954 *Kolp.*: ausgedehnte, schollige Leukoplakie

Zyt.: III V

Portioamputation, Exzision des gesamten jodnegativen Bezirks bis weit in den Zervikalkanal.

Hist.: III K Epith

Dez. 1954 *Kolp.*: ausgedehnte Leukoplakie vordere Mm-Lippe, also Rezidiv nach Portioamputation

Zyt.: I B, keine Behandlung

März 1955 *Kolp.*: nur noch kleine Leukoplakie, scharf begrenzt jodnegativ

Zyt.: I v

Hist.: II K Epith

Patientin ist inzwischen ausgewandert, so daß weitere Kontrollen nicht möglich sind.

Leukoplakie nach Trichomonaden-Kolpitis. Nach Portioamputation erneutes Auftreten einer Leukoplakie, welche jedoch spontan kleiner wurde und histologisch nur II K Epith ergab, während bei den vorherigen Exzisionen III K Epith festgestellt worden war. Die Zellabstriche blieben verdächtig, auch nachdem Trichomonaden nicht mehr nachweisbar waren; erst nach Portioamputation normale Zellabstriche.

8. Zyt.: III, Kolp.: nicht atypisch, Hist: III Epith

FALL 116 37 Jahre

Spek.: o. B., Trichomonaden +

Kolp.: Umwandlungszone

Zyt.: III TV

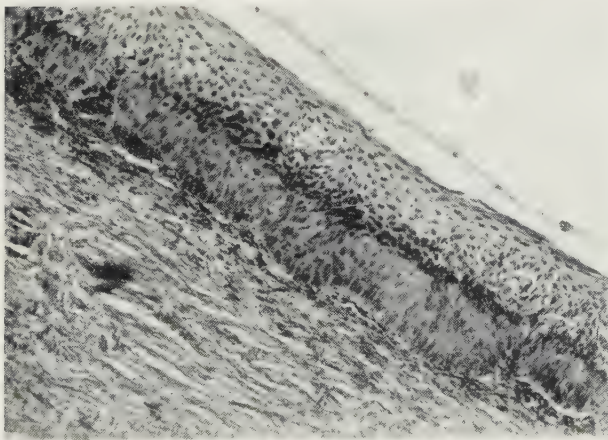


Abb. 262. Fall 116, Trichomonaden +; basale Hyperaktivität (Vergrößerung 145)

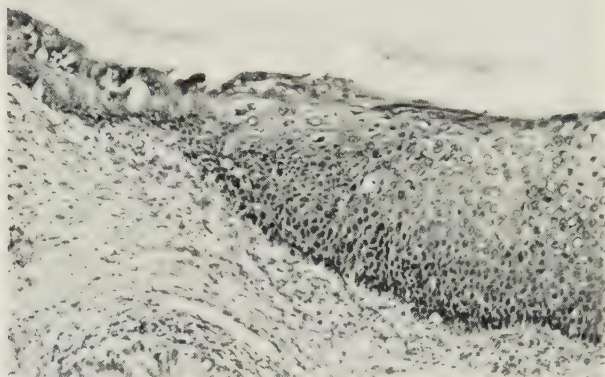


Abb. 263. Fall 116; Übergang von mehrschichtigem Zylinderepithel in Plattenepithel mit mäßiger Atypie (III Epith); wohl metaplastisches Epithel (Vergrößerung 145)

Hist.: basale Hyperaktivität (Abb. 262); peripher sind in den basalen Zellhälften halbmondförmige Kerne angedeutet zu erkennen. Daneben findet sich II K Epith mit Parakeratose. An der Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze sieht man den Übergang eines mehrschichtigen Zylinderepithels in III Epith (Abb. 263), welches durch indirekte Metaplasie entstanden sein könnte.

Es handelt sich um Epithelotypien bei Trichomonaden-Kolpitis (subakutes bis chronisches Stadium); auch hier ist kolposkopisch nicht erkanntes, keratinisiertes Epithel vorhanden.

FALL 117 27 Jahre

Juni 1953 *Spek.:* zirkuläre Erosion, Trichomonaden +

Kolp.: Ektopie

Zyt.: III TV, Kolpitisbehandlung

Nov. 1953 *Kolp.:* Umwandlungszone, Trichomonaden ϕ

Zyt.: III V

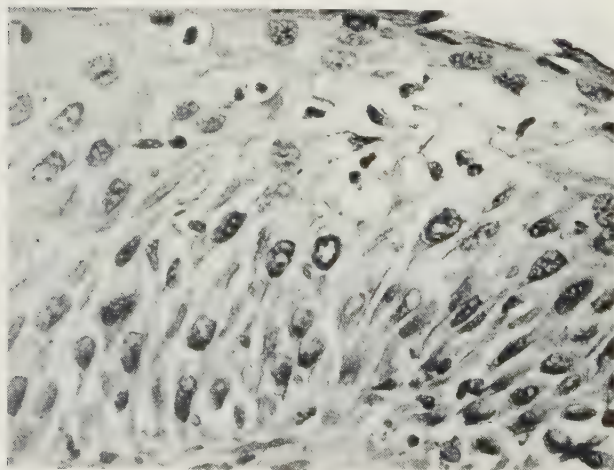


Abb. 264. Fall 117, Trichomonaden +; Epithel mit mäßiger Atypie (III Epith), wohl metaplastisches Epithel (Vergrößerung 570)

Abb. 265. Fall 117; Zwei-Schichtung, basal Änderung der Polarität (Vergrößerung 145)

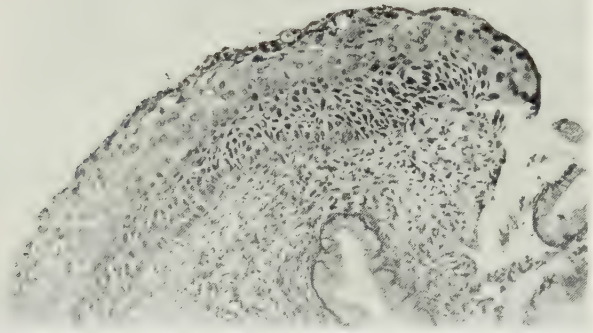
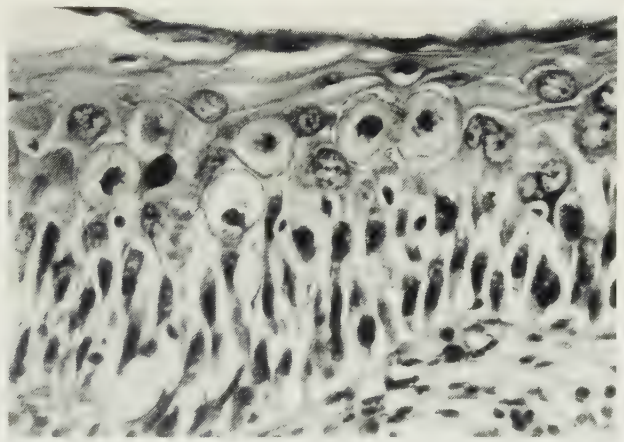


Abb. 266. Fall 118, Trichomonaden +; III Epith mit basalen Säulenzellen (Vergrößerung 570)



Hist.: an der Oberfläche eines von Zervixdrüsen durchsetzten Gebietes III Epith (Abb. 264), welches wohl durch indirekte Metaplasie entstanden ist. An anderem Bezirk ist an der Epithelbasis Stachelzellschicht mit Änderung der Polarität sichtbar (Abb. 265), welche nach links zu in noch deutlichere basale Hyperaktivität (nicht abgebildet) übergeht.

Histologisch und zytologisch sind noch Atypien feststellbar, obgleich Trichomonaden letztmalig vor 5 Monaten nachgewiesen worden waren.

FALL 113 44 Jahre

1952 *Kolp.:* Umwandlungszone, Trichomonaden +, Kolpitisbehandlung

Zyt.: III TV

1954 *Kolp.:* Umwandlungszone, jodnegativer Bezirk, Trichomonaden ϕ

Zyt.: III V

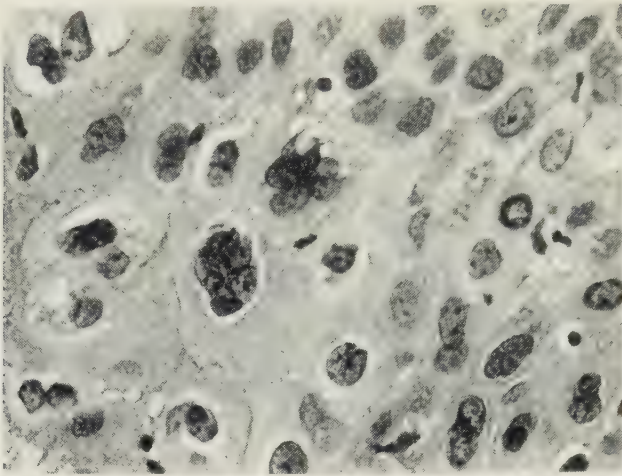


Abb. 267. Fall 119; starke Atypie (vielkernige Riesenzellen) (Vergrößerung 570)

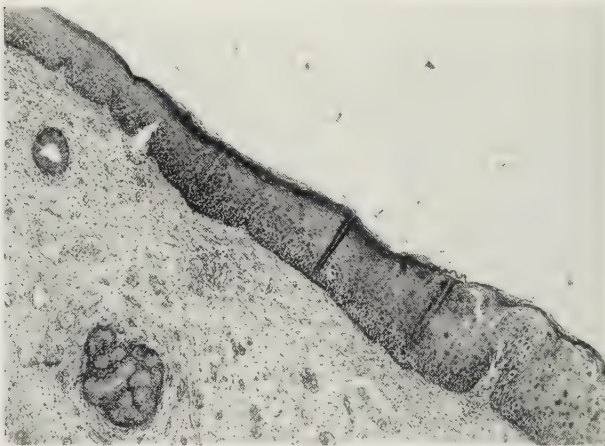


Abb. 268. Fall 119; Übergang dieses stark atypischen Epithels (rechts, vgl. Abb. 267) in keratinisiertes Epithel mit mäßigen Atypien (III K Epith) links (Vergrößerung 55)

Hist.: über entzündlich verändertem Bindegewebe schmales III Epith mit basalen Säulenzellen und vermehrten Mitosen (Abb. 266).

1955 *Kolp.:* Umwandlungszone, jodheller Bezirk

Zyt.: II v

Hist.: II K Epith (kleine Bezirke)

Wir finden nach Trichomonaden-Kolpitis wiederum entzündungsbedingte Atypien eines wohl metaplastischen Epithels und II K Epith.

FALL 119 33 Jahre

Mai 1954 *Spek.:* o. B., Trichomonaden ϕ

Kolp.: Umwandlungszone/Ektopie

Zyt.: III V

Bestellt auf Grund des Zellabstrichs.

Dez. 1954 *Kolp.*: Umwandlungszone, bei 7^h etwas atypischer Gefäßverlauf und jodheller Bezirk

Zyt.: III B

Hist.: an kleinem Bezirk starke Atypien, vor allem vielkernige Riesenzellen (Abb. 267 u. 268 rechts); Ähnlichkeit mit Fall 112 (Abb. 257), jedoch sind beim vorliegenden Fall die Atypien nicht so hochgradig. Dieses Epithel geht in III K Epith über (Abb. 268 links). An verschiedenen Stellen sind Rudimentärstadien dieses keratinisierten Epithels vorhanden.

Aug. 1955 *Kolp.* und *Zyt.*: normale Befunde.

9. Zyt.: IV, Kolp.: nicht atypisch, Hist.: II bzw. I Epith

FALL 120 46 Jahre

Febr. 1954 *Kolp.*: Umwandlungszone, Trichomonaden ϕ

Zyt.: IV V

März 1954 *Kolp.*: Umwandlungszone, weiße Stippchen, Trichomonaden +

Zyt.: III T_v

Hist.: etwa $\frac{2}{3}$ des Epithels werden von einer peripheren Verdichtungszone mit Horizontalschichtung eingenommen

Dez. 1954 *Spek.*: o. B.

Kolp.: etwa stecknadelkopfgroße Leukoplakie bei 2^h, jodnegativ, sonst Umwandlungszone

Zyt.: II A

Wir finden bei Trichomonaden-Kolpitis eine periphere Verdichtungszone, welche häufig neben Leukoplakie beobachtet wurde. Die verdächtigen Zellabstriche werden durch den histologischen Befund nicht erklärt. Es ist anzunehmen, daß an anderer, nicht erfaßter Stelle noch stärkere entzündungsbedingte Epithelatypien vorhanden waren. 9 Monate später ist eine kleine Leukoplakie sichtbar.

FALL 121 35 Jahre

März 1955 seit Jahren starker Ausfluß, früher Lues

Kolp.: Umwandlungszone, entzündliche Veränderungen, jodhell gefleckt, Trichomonaden ϕ

Zyt.: IV V

Bestellt auf Grund des Zellabstrichs.

Aug. 1955 *Kolp.*: Umwandlungszone, kleiner jodnegativer Bezirk

Zyt.: I b

Hist.: II Sp Epith. Peripher stellenweise Längsschichtung mit hochgradiger Kernverminderung, so daß man bereits von Keratinschicht sprechen kann; an den lateralen Kernpolen Granula innerhalb dreieckiger Bezirke.

Hochgradige Atypien des Zellabstrichs bei Kolpitis. Nach 5 Monaten ist der Zellabstrich nicht mehr verdächtig, im Epithel sind Anzeichen beginnender Keratinisierung feststellbar.

10. Zyt.: III, Kolp.: nicht atypisch, Hist.: II bzw. I Epith

FALL 122 46 Jahre

Mai 1954 *Kolp.:* Umwandlungszone, Trichomonaden ϕ

Zyt.: III v

Nov. 1954 *Kolp.:* Umwandlungszone

Zyt.: III A

Aug. 1955 *Kolp.:* bei 6^h Leukoplakie, in den Zervikalkanal reichend

Zyt.: I v

Hist.: II K Epith z. T. mit tiefen, unregelmäßig geformten Zapfen (Abb. 269). Das keratinisierte Epithel ist noch aufgelockert; es handelt sich um relativ „junges“ II K Epith, da das Auftreten der Leukoplakie innerhalb von 9 Monaten beobachtet worden ist. Die z. T. tiefen Zapfen deuten darauf hin, daß entzündungsbedingte Proliferation vorausgegangen ist, das Bindegewebe ist noch entzündlich verändert. Die verdächtigen Zellabstriche im Jahre 1954 waren sicherlich durch Entzündung verursacht worden, welche sich jetzt durch Auftreten von Leukoplakie und Keratinisierung äußert. Es wurde im nach GIEMSA gefärbten Präparat zwar nur Kolpitis geringen Grades festgestellt, jedoch kann stärkere Entzündung vorausgegangen sein.

Auf die übrigen Fälle des Kapitels IV soll nicht eingegangen werden; Zusammenstellung aller Fälle s. Tabelle 4 Seite 88—89.

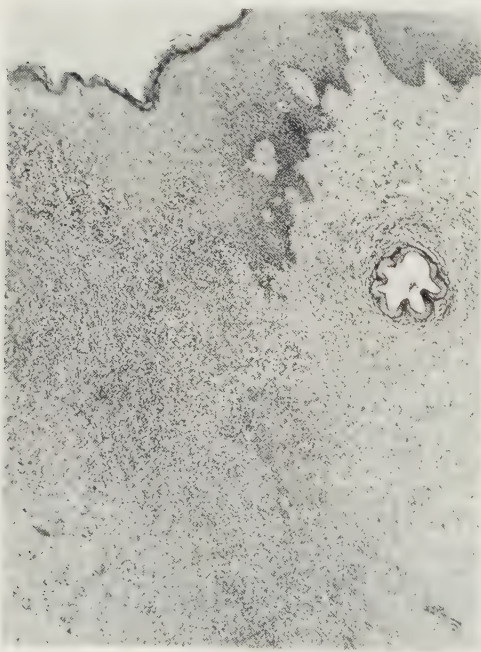


Abb. 269. Fall 122; keratinisiertes Epithel mit geringer Abweichung von der Norm (II K Epith), tiefe Zapfen (Zustand nach entzündungsbedingter Epithelproliferation) (Vergrößerung 145)

Zusammenfassung

Bei 5000 Patientinnen wurden kolposkopische Untersuchungen und Zellabstriche durchgeführt, bei 4000 außerdem vaginale Mikroorganismen und Entzündungen durch nach GIEMSA gefärbte Abstriche bestimmt sowie kurz gekennzeichnet. Da vaginale Mikroorganismen und Entzündungen, insbesondere Trichomonaden-Kolpitis, bedeutenden Einfluß auf die Entstehung epithelialer Atypien ausüben, wurde durch diese zusätzlichen Abstriche die Beurteilung kolposkopischer, zytologischer und histologischer Atypien wesentlich erleichtert.

Bei 52 von 89 Fällen mit verdächtigen Zellabstrichen (zytologische Gruppen III — V) wurden Trichomonaden nachgewiesen. Diese Flagellaten können hochgradig atypische Zellen verursachen, welche stärkere Polymorphie, Polychromatie und Hyperchromatie als Karzinomzellen aufweisen.

Die Beurteilung der *Zellabstriche* wurde dadurch erleichtert, daß nach Kennzeichnung der zellulären Atypien diejenigen atypischen Zellelemente ermittelt wurden, welche am ehesten für Karzinom sprechen. Es sind dies die „nackten“ schwarzen Kerne aller Größen (1 α), welche bei zahlreichem Vorkommen fast mit Sicherheit, bei geringerer Anzahl weniger sicher ein Karzinom anzeigen. Da keine Zellelemente ermittelt werden konnten, welche mit Sicherheit eine Karzinom-Diagnose ermöglichen, wurden die zytologischen Gruppen anstelle von „positiv“ bzw. „sicheres Karzinom“ durch „stark verdächtig“ (Gruppe IV) bzw. „sehr stark verdächtig“ (Gruppe V) bezeichnet. Die für die einzelnen zytologischen Gruppen charakteristischen Zellelemente wurden aufgeführt.

Da die Beurteilung der Zellabstriche auch bei Berücksichtigung der sehr verdächtigen Zellelemente (1 α) und der durch vaginale Mikroorganismen und Entzündungen verursachten Zellatypien oft noch bedeutende Schwierigkeiten bietet, kann die Zytodiagnostik nur als Suchmethode betrachtet werden. Es muß in jedem Fall durch die histologische Untersuchung eine Klärung erfolgen.

Die funktionellen Veränderungen der Zellabstriche wurden durch 8 Grade gekennzeichnet, durch welche Hormonmangel bzw. Östrogenaktivität zum Ausdruck gebracht wurden; außerdem wurde durch ein besonderes Signum vermerkt, ob ein phasengerechtes Zellbild vorliegt.

Der „gynäkologische Abstrich“, welcher sich aus dem Zellabstrich nach PAPANICOLAOU und dem nach GIEMSA gefärbten Abstrich zusammensetzt, wurde hinsichtlich des Karzinomverdachts, der Hormonwirkung und deren Verhältnis zur Zyklusphase sowie bezüglich vaginaler Mikroorganismen und Entzündungen beurteilt; der Befund des „gynäkologischen Abstrichs“ wurde kurz gekennzeichnet.

Alle von 5000 Patientinnen durch Kolposkopie und Zytodiagnostik ermittelten Fälle mit histologischen Veränderungen wurden aufgeführt, die wichtigsten Befunde — einschließlich der ungeklärten — dargestellt.

Die verschiedenen histologischen Veränderungen wurden in einer Klassifizierung erfaßt, welche in erster Linie eine Abgrenzung der gutartigen Epithelatypien von Karzinomen bezweckt. Die Bezeichnung „Karzinom“ bleibt ausschließlich echten Krebsen vorbehalten, welche in frühen Stadien „frühe Karzinome“ genannt werden. Fraglich karzinomatöse Veränderungen werden gekennzeichnet: „starker Karzinomverdacht“.

Bei dem kolposkopischen Symptom *Leukoplakie* (bei gleichzeitig vorhandenen un-
verdächtigen Zellabstrichen: Kapitel II) wurde in $84 \frac{+ 10,5}{- 16} \%$ keratinisiertes Epithel
gefunden. Rudimentärstadien der Keratinisierung wurden beschrieben.

Bei Untersuchung der Genese der Leukoplakie wurde festgestellt, daß Leuko-
plakien vorwiegend exogen bedingt sind und die Mehrzahl der Portioleukoplakien
auf vaginale Infektion, insbesondere Trichomonaden-Kolpitis zurückzuführen ist. Da-
für sprechen folgende Beobachtungen:

1. Es wurde statistisch gesichert, daß Trichomonaden bei Frauen mit Leukoplakie
häufiger nachzuweisen sind.
2. Es wurden Fälle beobachtet, bei denen frühere kolposkopische Untersuchungs-
befunde keine Leukoplakie aufwiesen; danach sind Trichomonaden festgestellt
worden, später dann auch Leukoplakien.
3. Man findet in histologischen Schnitten neben akut entzündlichen epithelialen Ver-
änderungen Bezirke, an denen bereits Abklingen der Entzündung feststellbar ist.
An diesen Bezirken kann Keratinisierung ausgebildet sein.
4. Die Tendenz zu Prosoplasie und Keratinisierung wird schon im akuten bzw.
subakuten Stadium der Entzündung in den Zellabstrichen durch Pseudoazidophilie
bzw. Kornifikation und durch Vermehrung der kernlosen Superfizialzellen, im
Kolposkop durch Ausbildung „weißer Stippchen“ angezeigt.

Der Vorgang der Keratinisierung ist m. E. eine prosoplastische, jedoch über-
schießende Reaktion auf die Entzündung. Der Vorgang an sich ist zweckmäßig,
da Ausreifung und Prosoplasie als Kornifikation und Keratinisierung erhöhten Schutz
gegen bakterielle Einflüsse bieten.

Auch die histologischen Befunde bei dem kolposkopischen Symptom *Felderung*
(bei gleichzeitig vorhandenen unverdächtigen Zellabstrichen: Kapitel II) weisen in
18 von 35 Fällen Keratinisierung auf. Ich nehme an, daß auch bei Entstehung der
Felderung entzündliche Einflüsse eine Rolle spielen.

Bei 5000 Patientinnen wurden insgesamt 28 *Plattenepithelkarzinome*
früher Stadien festgestellt ($0,56 \frac{- 0,25}{+ 0,4} \%$), welche bei der Spekulumuntersuchung
nicht erkannt worden sind. 11 dieser Karzinome traten als Leukoplakie in Erschei-
nung, bei 8 wurde histologisch Keratinisierung nachgewiesen. Mit statistischen Metho-
den läßt sich beweisen, daß die Häufung von Leukoplakien bei diesen Karzinomen
über das zufällige Maß hinausgeht.

Bei frühen Kollumkarzinomen wurde häufig eine Eigenart des karzinomatösen
Wachstums beobachtet und als „geflechtartige Verwerfung der Zellzüge“ bezeichnet.
Dieses Symptom wurde bei 17 der 28 frühen Karzinome deutlich nachgewiesen.
Da ich es in deutlicher Ausprägung bisher ausschließlich bei Karzinomen festgestellt
habe, kann dadurch wohl mit Sicherheit ein Kollumkarzinom in einem frühen
Stadium erkannt werden.

Außerdem ermittelte ich 2 weitere Symptome, welche mit weitgehender Sicherheit
echte Kollumkarzinome in frühen Stadien anzeigen:

- die „bogenförmige Verwerfung der Zellzüge über kleinen Einwüchsen in das
Bindegewebe“ und
- die „Spiralverwerfung der Zellzüge“.

Diese 3 Symptome können sowohl im Bereich des Oberflächenbelags als auch in
invasiven Komplexen nachgewiesen werden.

Ich messe diesen Symptomen, insbesondere der „geflechtartigen Verwerfung der Zellzüge“, neben dem Nachweis einer karzinomatösen Invasion die größte Bedeutung für die morphologische Frühdiagnose des Plattenepithelkarzinoms der Portio bei *). Ich war imstande, dadurch echte Karzinome zu erkennen, welche sich fast noch im intraepithelialen Stadium befanden; an anderen Bezirken war bereits sichere karzinomatöse Invasion in das Bindegewebe nachweisbar. In den Zellabstrichen etwa vorhandene 1 α Kerne dienen zur Festigung der Karzinom-Diagnose.

Außerdem wurden bei frühen Stadien der Kollumkarzinome noch andere morphologische Symptome beobachtet, welchen auch Bedeutung für die Karzinom-Diagnose beigemessen wird. Da diese Kennzeichen bisweilen jedoch auch vorhanden sind, wenn kein Karzinom vorliegt, muß durch weitere Untersuchung geklärt werden, inwiefern ihnen diagnostische Bedeutung zukommt.

Außer diesen 28 Karzinomen wurden 38 Fälle mit hochgradigen *Epithelatypien* ermittelt. Bei 26 von 36 dieser Fälle wurden Trichomonaden nachgewiesen und statistisch gesichert, daß diese Epithelatypien bei Anwesenheit von Trichomonaden häufiger vorkommen. Es handelte sich vorwiegend um entzündungsbedingte Epithelatypien, welche bei einigen Fällen vorhanden waren, obwohl Trichomonaden letztmalig 4 Monate bzw. sogar 4 Jahre zuvor nachgewiesen worden waren.

Außer den epithelialen Atypien wurden entzündungsbedingte Proliferationen eines atypischen Epithels in das Bindegewebe beobachtet, welche von karzinomatöser Invasion unterschieden werden müssen.

Auch bei den Epithelatypien ist die Tendenz zur Keratinisierung im Gefolge von Entzündung augenscheinlich: Bei 12 von 38 Fällen fanden sich Leukoplakien; gehäuftes Vorkommen von Leukoplakien wurde statistisch gesichert. Keratinisierung wurde bei 18 Fällen festgestellt.

Bei einigen Fällen bestand bei Keratinisierung „starker Karzinomverdacht“. Auf Grund der morphologischen Befunde ist zu erwägen, ob vor allem das für die Mehrzahl der epithelialen Entzündungen als Restzustand anzusehende keratinisierte Stadium bei einzelnen Fällen einen Übergang zu malignem Wachstum darstellt.

Durch die Aufgliederung des Materials konnte die Leistungsfähigkeit von Kolposkopie und Zytodiagnostik vergleichend beurteilt werden. Durch die Zytodiagnostik wurde zwar eine etwas größere Anzahl von Karzinomen und Epithelatypien ermittelt; da aber die Ergebnisse der Zytodiagnostik durch die gleichzeitig angewandte Kolposkopie verbessert werden, sind beide Suchmethoden etwa gleichwertig.

Es wurde festgestellt, daß die Zytodiagnostik neben Ermittlung der Kollumkarzinome im allgemeinen die hochgradigen Epithelatypien aufdeckt, welche vorwiegend durch Entzündung bedingt sind (akutes und subakutes Stadium), während durch Kolposkopie vor allem die keratinisierten Restzustände nach Entzündung ermittelt werden. Diese Restzustände werden außerdem auch durch Zytodiagnostik erfaßt, wenn Zellatypien im keratinisierten Zustand bestehen bleiben.

Es wurde ausgeführt, daß sowohl die von AYRE als „Präkanzer-Zellkomplexe“ als auch die von PAPANICOLAOU als „superfizielle Dyskaryose“ bezeichneten zytologischen Veränderungen, die dabei ermittelten histologischen Atypien und ein Teil der in der Literatur beschriebenen „Carcinomata in situ“ für durch Trichomonaden verursachte Atypien gehalten werden. Wenn man derartige entzündungsbedingte

*) Eine „Verwerfung der Zellzüge“, insbesondere die „geflechtartige Verwerfung der Zellzüge“, wurde nach Abschluß der Arbeit bei zahlreichen weiteren frühen Karzinomen beobachtet.

Epithelatyphen mit „Carcinoma in situ“ bzw. Synonyma bezeichnet, kann irrtümlich geschlossen werden, daß es sich um ein beginnendes Karzinom handele.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse meiner Untersuchungen kann meine Auffassung zur Frage der Karzinom-Genese auf Grund vaginaler Entzündungen wie folgt formuliert werden:

Die Entstehung der histologisch meist keratinisierten Leukoplakien nach vaginalen Entzündungen, insbesondere Trichomonaden-Kolpitiden, das häufige Vorkommen histologisch oft keratinisierter Leukoplakien bei den — vorwiegend entzündungsbedingten und möglicherweise als Übergangsstadien zu einem Karzinom anzusehenden — Epithelatyphen und das gehäufte Vorkommen von Leukoplakie und Keratinisierung bei den frühen Karzinomen

sprechen dafür, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen vaginaler Entzündung, vor allem Trichomonaden-Kolpitis, und Genese des Portiokarzinoms besteht.

Diese Auffassung wird durch meine Beobachtung unterstützt, daß Entzündungen, vor allem Trichomonaden-Kolpitiden, offenbar einen außerordentlich starken Reiz auf das Epithel der Portio ausüben, welcher sich durch höchstgradige zytologische, kolposkopische und histologische Atypien äußert.

Eine weitere Klärung der Zusammenhänge zwischen vaginalen Entzündungen und Genese des Plattenepithelkarzinoms der Portio wird durch Beobachtungen über einen langen Zeitraum möglich sein; dazu halte ich neben kolposkopischen, zytologischen und histologischen Untersuchungen auch die Berücksichtigung von vaginalen Mikroorganismen und Entzündungen für unerläßlich.

Schrifttum

- Anderes, E. u. H. J. Wespi, Geburtsh. u. Frauenhk. 3 (1941), 248 — Angel, H. W. u. H. Wittig, Zschr. Geburtsh. 142 (1955), 7 — Ayre, J. E. (1) Amer. J. Obstetr. Gynec. 55 (1948), 914 — ders. (2) ebda. 58 (1949), 1205 — ders. (3) South. Med. J. 45 (1952), 915, ref. J. P. Greenhill, Year Book of Obstetr. and Gynec. Chicago 1953/54, S. 444 — ders. (4) La Prophylaxie en Gynécologie et Obstétrique. Genève 1954, S. 103 — Bandilla, O. u. E. Günther, Zbl. Gynäk. 60 (1936), 722 — Bauer, H., Gynec. prat. 8 (1957), 361 — Bechtold, E. and N. B. Reicher, Cancer 5 (1952), 442 — Bedoya, J. M., L. R. Rico, G. Rios, Geburtsh. u. Frauenhk. 18 (1958), 994 — Bickenbach, W., Geburtsh. u. Frauenhk. 18 (1958), 488 — Bland, P. B., N. England J. Med. 202 (1930), 1195 — Brewer, J. I., Amer. J. Obstetr. Gynec. 69 (1955), 638 — Büngeler, W. u. W. Dontenwill, Med. Klin. 49 (1954), 1589 — Clara, M., Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig 1938 — Cramer, H., Dtsch. med. Wschr. 68 (1942), 809 — Crossen, H. St. and R. J. Crossen, Operative Gynec. St. Louis 1948 — Cuyler, W. K., L. A. Kaufmann, B. Carter, R. A. Ross, W. L. Thomas and L. Palumbo, Amer. J. Obstetr. Gynec. 62 (1951), 262 — Davis, C. H., J. Amer. Med. Ass. 157 (1955), 126, ref. J. P. Greenhill, Year Book of Obstetr. and Gynec. Chicago 1955/56, S. 365 — Deelmann, H. T., Zschr. Krebsforsch. 19 (1923), 125 — Dietel, H. u. A. Focken, Geburtsh. u. Frauenhk. 15 (1955), 593 — Domagk, G., Münch. med. Wschr. 94 (1952), 1841 — Dubrausky, V., Grundriß der path. Anatomie u. Histologie der weibl. Geschlechtsorgane. München 1954 — Dyroff, R. (1) Zschr. Geburtsh. 97 (1930), 54 — ders. (2) persönl. Mitt. — Dyroff, R. (3) u. K. Michalzik, Geburtsh. u. Frauenhk. 14 (1954), 36 — Dyroff, R. (4) u. A. Siegert, in: Seitz-Amreich, Biologie u. Pathologie des Weibes, München u. Berlin 1955, 2. A., Bd. 3, S. 631 — Epperson, J. W. W., Amer. J. Obstetr. Gynec. 58 (1949), 866 — Epperson, J. W. W., L. M. Hellmann, G. A. Galvin u. T. Busby, Amer. J. Obstetr. Gynec. 61 (1951), 50 — Fennell, R. H., Cancer 8 (1955), 302 — Feyrter, F. Dtsch.med.Wschr.80 (1955), 1628 u. 1686 — v. Franqué, O. (1) Zschr. Geburtsh. 60 (1907), 237 — ders. (2) in: Veit-Stoeckel, Handbuch der Gynäk. München 1930, Bd. VI/1 — Fritsch, zit. nach E. Kehler in: Veit-Stoeckel, Handbuch der Gynäk. München 1929, Bd. V/1, S. 462 — Gagnon, F. (1) Amer. J. Obstetr. Gynec. 60 (1950), 516 — ders. (2) La Prophylaxie en Gynécologie et Obstétrique. Genève 1954, S. 95 — Ganse, R., Zur Pathogenese des Portiokarzinoms und Erleichterung seiner Frühdiagnose durch farbige Kolpofotogramme. Berlin 1955 — Glatt-haar, E. (1) Gynaecologia 134 Suppl. II (1952), 196 — ders. (2) in Seitz-Amreich, Biologie und Pathologie d. Weibes. München u. Berlin 1955, 2. A., Bd. 3, S. 911 — Greenhill, J. P., Year Book of Obstetr. and Gynec. Chicago 1953/54, S. 445 — Greentree, L. B., Amer. J. Obstetr. Gynec. 61 (1951), 178 — Gusberg, S. B. and D. A. Graham, Amer. J. Obstetr. Gynec. 59 (1950), 1053 — Halberstädter, L., Zschr. Krebsforsch. 19 (1923), 105 — Hallmann, L., Bakteriologie u. Serologie, Stuttgart 1950 — Hamperl, H., C. Kaufmann u. K. G. Ober, Arch. Gynäk. 184 (1954), 181 — dieselb., Klin. Wschr. 32 (1954), 825 — Held, E., (1) Arch. Gynäk. 183 (1953), 322 — ders. (2) ebda. 188 (1957), 376 — ders. (3) Gynaecologia 144 (1957), 27 — Heurlin, Maunu af, Bakteriologische Untersuchungen der Genitalsekrete. Berlin 1914 — Hinselmann, H., (1) Zbl. Gynäk. 52 (1928), 282 — ders. (2) ebda. 52 (1928) 412 — ders. (3) in: Veit-Stoeckel, Handb. d. Gynäk. München 1930, Bd. VI/1 — ders. (4) Zschr. Geburtsh. 101 (1932), 142 — ders. (5) ebda. 101 (1932), 166 — ders. (6) Zbl. Gynäk. 62 (1938), 899 — ders. (7) ebda. 64 (1940), 1810 — ders. (8) Zschr. Gebh. 138 (1953), 153 — ders. (9) Kolposkopische Studien in zwangloser Folge, Heft 1. Leipzig 1954 — Hoffman, J., D. M. Farell u. G. A. Hahn, (1) Amer. J. Obstetr. Gynec. 66 (1953), 354 — dieselb. (2) La Prophylaxie en Gynécologie et Obstétrique. Genève 1954, S. 157 — Hogue, M. J., Amer. J. Hyg. 37 (1943), 142, zit. von R. E. Trussell — Huber, H., Dtsch. med. Wschr. 77 (1952), 1559 — Huggins, R. R., Amer. J. Obstetr. Gynec. 17 (1929), 589 — Jírovec, O., R. Peter u. I. Málek, Gynaecologia 126 (1948), 77 —

- Jones, H. E., Amer. J. Obstetr. Gynec. 60 (1950), 1369 — Kehrner, E., in: Veit-Stoeckel, Handb. d. Gynäk. München 1929, Bd. V/1, S. 464 — Kernodde, J. R., W. K. Cuyler and W. L. Thomas, Amer. J. Obstetr. Gynec. 56 (1948), 1083 — Kessel, J. F. and J. A. Gafford, Amer. J. Obstetr. Gynec. 39 (1940), 1005, zit. R. E. Trussell — Kottmeier, H. L., (1) Gynäkologia 134, Suppl. II (1952), 243 — ders. (2) Carcinoma of the female Genitalia. Baltimore 1953 — Kučera, K., Les infestations à Trichomonas. Paris 1957, S. 201 — Labhardt, A., in: Seitz-Amreich, Biologie u. Pathologie d. Weibes. München u. Berlin 1955, 2. A., Bd. IV/1 — Limburg, H., Die Frühdiagnose des Uteruscarcinoms. Stuttgart 1950 — Mackenzie, L. L. (1) Amer. J. Obstetr. Gynec. 55 (1948), 913 — ders. (2) ebda. 69 (1955), 629 — Martins, H., Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), 447 — McKelvey, J. L., Amer. J. Obstetr. Gynec. 64 (1952), 816 — Meyer, R. (1) Arch. Gynäk. 91 (1910), 658 u. Zbl. Gynäk. 47 (1923) 946 — ders. (2) Zschr. Geburtsh. 91 (1927), 464 — ders. (3) Zbl. Gynäk. 52 (1928), 2792 — ders. (4) in: Henke-Lubarsch, Handb. d. spez. path. Anat. u. Histologie. Berlin 1930, Bd. VII/1 — ders. (5) Surg. Gynec. Obstetr. 73 (1941), 14 — ders. (6) ebda. 73 (1941), 129 — ders. (7) Türk. Arch. Gynäk. 17 (1952), 1893 — Michalzik, K. (1) Krebsarzt 12 (1957), 325 — ders. (2) Dermat. Wschr. 136 (1957), 999 — ders. (3) Arch. Gynäk. 189 (1957) 435 — ders. (4) ebda. 189 (1957), 444 — ders. (5) Geburtsh. u. Frauenhk. 18 (1958), 479 — Müller, E., Ärztl. Wschr. 10 (1955), 957 — Navratil, E., in: Seitz-Amreich, Biologie u. Pathologie d. Weibes. München u. Berlin 1955, 2. A., Bd. IV/1 — Novak, E. R. and G. A. Galvin, Amer. J. Obstetr. Gynec. 62 (1951), 1079 — Papanicolaou, G. N. and H. F. Traut (1) Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York 1943 — Papanicolaou, G. N., H. F. Traut and A. A. Marchetti (2) The epithelia of woman's reproductive organs. New York 1948 — Papanicolaou, G. N. (3) Amer. J. Clin. Path. 19 (1949), 301 — Pemberton, F. A. and G. V. S. Smith, Amer. J. Obstetr. Gynec. 17 (1929), 165 — Poth, A., Strahlentherapie 93 (1954), 349 — Pronai, K., Arch. Gynäk. 89 (1909), 596 — Reagan, J. W., D. J. Hicks and R. B. Scott, Cancer 8 (1955), 42 — Redi, R., Resenha. clin.-scient. 23 (1954), 340, Ref. Krebsarzt 11 (1956), 48 — Reicher, N. B., B. W. Massey and E. Bechtold, Amer. J. Obstetr. Gynec. 59 (1950), 860 — Røjel, J., Dan. Med. Buul. (Uskr. Laeger 1955, Nr. 29) 2 (1955), 118, Ref. Ber. Gynäk. 58 (1956), 43 — Romeis, B., Mikroskopische Technik. München 1948, § 2081 — Rothman, A., L. P. Rapoport and I. Davidsohn, Amer. J. Obstetr. Gynec. 62 (1951), 160 — Rubin, I. C., zit. von H. N. Vineberg — Runge, H. (1) Arch. Gynäk. 183 (1953), 365 — ders. (2) Gynäkologische Zytologie. Dresden u. Leipzig 1954 — ders. (3) La Prophylaxie en Gynécologie et Obstétrique. Genève 1954, S. 84 — Runge, H. u. P. Stoll (4) Dtsch. med. Wschr. 80 (1955), 1069 u. 1120 — Schanenstein, W., Arch. Gynäk. 85 (1908), 576 — Scheffey, L. C., A. E. Rakoff and J. Hoffman, Amer. J. Obstetr. Gynec. 55 (1948), 453 — Schiller, W. (1) Zbl. Gynäk. 52 (1928), 1886 — ders. (2) Arch. Gynäk. 133 (1928), 211 — Schiller, W., A. F. Daro, H. A. Gollin and N. P. Primiano (3) Amer. J. Obstetr. Gynec. 65 (1953), 1088 — Schmidt-Elmendorff, H. R., Zbl. Gynäk. 76 (1954), 2215 — Schmitt, A., Geburtsh. u. Frauenhk. 13 (1953), 593 — Schottlaender, J. and F. Kermauner, Zur Kenntnis des Uteruskarzinoms. Berlin 1912 — Schröder, R., R. Hinrichs u. R. Kefler, Arch. Gynäk. 128 (1926), 94 — Schubert, G., Med. Klin. 49 (1954), 14 — Segschneider, P., Arch. Gynäk. 173 (1942), 132 — Stoll, P., Zschr. Geburtsh. 141 (1954), 130 — Stüper, P., Geburtsh. u. Frauenhk. 15 (1955), 606 — Teter, J. u. K. Polachowski, Polski tygodn. lek. 9 (1954), 688, Ref. Ber. Gynäk. 54 (1954), 60 — Thompson, Th., Amer. J. Obstetr. Dis. Women 68 (1913), 243, zit. R. Meyer, in: Henke-Lubarsch, Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist., S. 182 — Towne, J. E., Amer. J. Obstetr. Gynec. 69 (1955), 606 — Treite, P., Die Frühdiagnose des Plattenepithel-Karzinoms am Collum uteri. Stuttgart 1944 — Trussell, R. E., Trichomonas vaginalis and Trichomoniasis. Oxford 1947, S. 113 fg. — Ulm, R., in: T. Antoine, Klinische Fortschritte der Gynäkologie. Wien 1954 — Verschuer, O., Frhr. v., Geburtsh. u. Frauenhk. 16 (1956), 959 — Vetter, H., Gynaecologia 134, Suppl. II (1952), 154 — Vineberg, H. N., J. Mount Sinai Hosp. 10 (1943), 33, zit. von I. Weiner u. M. —, Virchow, R., Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin 1858 — Walz, W., Zschr. Geburtsh. 139 (1953), 198 — de Watteville, H., Früherkennung des Collumcarcinoms (Symposium Heidelberg). Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957 — Weiner, I., L. Burke and M. A. Goldberger, Amer. J. Obstetr. Gynec. 61 (1951), 418 — Weise, W.,

in: B. Romeis, Mikroskopische Technik. München 1948, § 1344 — *Wespi, H. J.*, (1) *Gynaecologia* 133 (1952), 169 — ders. (2) zit. von *E. Glatthaar* in Seitz-Amreich, Biologie u. Pathologie des Weibes. München u. Berlin 1955, Bd. 3 — *Wied, G. L.* (1) in *H. Runge*, Gynäkologische Zytologie — *Wied, G. L.* u. *W. Christiansen* (2) Geburtsh. u. Frauenhk. 13 (1953), 986 — *Younge, P. A.*, *A. T. Hertig* and *D. Armstrong*, Amer. J. Obstetr. Gynec. 58 (1949), 867 — *Zinser, K. H.* (1) Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie. Jena 1951 — ders. (2) Geburtsh. u. Frauenhk. 14 (1954), 989



